

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA**

**Efectividad de Terapia Dual comparada con Terapia Triple en la Erradicación de
Helicobacter Pylori**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Chávez Irene, Jorge

Asesor:

Castillo Núñez, Lida

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3779-3644>

TRUJILLO – PERU

2024

Efectividad de Terapia Dual comparada con Terapia Triple en la Erradicación de Helicobacter Pylori

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

19%

FUENTES DE INTERNET

7%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.upch.edu.pe

Fuente de Internet

6%

2

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

2%

3

1library.co

Fuente de Internet

2%

4

www.revistagastroenterologiamexico.org

Fuente de Internet

1%

5

eprints.uanl.mx

Fuente de Internet

1%

6

actagastro.org

Fuente de Internet

1%

7

revistamedicinainterna.net

Fuente de Internet

1%

8

kipdf.com

Fuente de Internet

1%

9

idus.us.es

Fuente de Internet

		1 %
10	hdl.handle.net Fuente de Internet	1 %
11	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	1 %
12	www.actamedicacolombiana.com Fuente de Internet	1 %
13	www.sochipe.cl Fuente de Internet	1 %

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

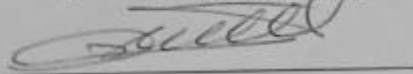
Declaración de originalidad

Yo, **CASTILLO NÚÑEZ LIDA**, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado **"EFECTIVIDAD DE TERAPIA DUAL COMPARADA CON TERAPIA TRIPLE EN LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI"**, autor **CHÁVEZ IRENE JORGE**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 19 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 07 de noviembre del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, **"EFECTIVIDAD DE TERAPIA DUAL COMPARADA CON TERAPIA TRIPLE EN LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI"**, y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 15 de noviembre del 2023

.....
Dra. Lida Castillo Núñez
GASTROENTERÓLOGA
CMP 53168 RNE 76522

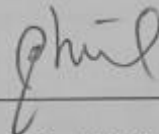


FIRMA DEL ASESOR

CASTILLO NÚÑEZ LIDA

DNI: 42199842

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3779-3644>



FIRMA DEL AUTOR

CHÁVEZ IRENE JORGE

DNI: 41084202

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Efectividad de Terapia Dual comparada con Terapia Triple en la Erradicación de Helicobacter Pylori.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Enfermedades infecciosas y tropicales

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Experimental

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Unidad de Segunda Especialidad - Facultad de Medicina Humana

5. EQUIPO INVESTIGADOR

Autor: Jorge Chávez Irene

Asesora: Dra. Lida Castillo Núñez

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – Essalud – Trujillo – Servicio de Gastroenterología.

7. DURACIÓN

FECHA DE INICIO : 01-12-2022

FECHA DE TERMINO : 30-11-2023

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

En Perú la infección por *Helicobacter pylori* continúa siendo un problema salud pública por su alta prevalencia y su morbimortalidad que causa en la población, por lo que un tratamiento de erradicación eficaz es esencial.

En la presente investigación nos planteamos la siguiente pregunta ¿Es más efectiva la terapia dual, en comparación con la terapia triple en la erradicación de *Helicobacter Pylori* en adultos?, con el objetivo de demostrar la efectividad en la erradicación de *Helicobacter pylori* de la terapia dual comparada con la terapia triple. Se realizará un estudio cuantitativo, longitudinal con diseño cuasi-experimental con grupo control equivalente, con medición solo después de la intervención. La población estará constituida por los pacientes 18 a 65 años con prueba histológica positiva para *H. pylori*, cuya muestra estará constituida por los pacientes que cumplan los criterios de selección y será de 61 pacientes por grupo, se elegirán mediante un muestreo no probabilístico – consecutivo. Para la recolección de datos se utilizará una entrevista estructurada y como instrumento una ficha de recolección de datos. Utilizando el programa estadístico SPSS 29.0, se realizará un análisis bivariado, para establecer la relación entre variables cuantitativas se aplicará la Prueba t de Student para diferencia de promedios y muestras independientes; para comparar las variables cualitativas, la proporción de erradicación de *Helicobacter pylori* se utilizará la prueba Z para diferencia de proporciones. Para establecer la relación de las variables intervinientes se realizará un análisis multivariado mediante regresión logística multivariado. Si $P < 0.05$ existirá diferencia estadísticamente significativa. La presentación de datos se realizará en barras o tortas para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se utilizarán histogramas.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El 60% de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori* (1) e incluso un 80 – 90% de la población de los países en vía de desarrollo (2,3). Las áreas más afectadas son África (79,1%), América Latina y el Caribe (63,4%) y Asia (54,7%) y las menos afectadas Norte América (37,1%) y Oceanía (24,1%) (1).

En Perú la infección por *Helicobacter pylori* continúa siendo un problema salud pública por su prevalencia, el impacto médico y social de sus patologías asociadas. Existe una clara relación entre el estrato socioeconómico bajo y la presencia de *H. pylori* y varía según zona geográfica. La tasa de prevalencia oscila entre 61 a 63.6 % respectivamente (4,5).

Esta bacteria juega un papel clave en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la úlcera péptica, el cáncer gástrico y el linfoma MALT, por lo que un tratamiento eficaz es esencial (2).

La resistencia de *H. pylori* a los antibióticos ha alcanzado niveles alarmantes en todo el mundo. En ese contexto los consensos actuales recomiendan realizar pruebas de susceptibilidad (cultivo o PCR) de forma rutinaria, incluso antes de prescribir el tratamiento de primera línea (6).

La terapia triple (omeprazol, amoxicilina, claritromicina) de duración 7, 10 y 14 días lograron una tasa de erradicación por intención de tratar modificada del 82 %, 83 % y 87 %, respectivamente, ésta sigue siendo eficaz hasta que la resistencia a la claritromicina supera aproximadamente el 15 %. Por lo que la duración recomendada del tratamiento de la terapia triple es de 14 días, a menos que las terapias más cortas demuestren su eficacia local (6).

En el Perú la terapia triple alcanza una tasa de erradicación de *H. pylori* en el grupo de tratamiento de 10 días y 14 días fue 79,7% y 82,2% respectivamente (7).

Es necesario conocer los patrones de resistencia y las tasas de eficacia de los regímenes de erradicación de cada región, esto permitirá la prescripción de regímenes más efectivos, es decir, aquellos regímenes que han demostrado lograr tasas de curación $\geq 90\%$ en el entorno local (6).

Los consensos actuales concuerdan en que se deben usar dosis altas de IBP en las terapias triples, ya que esto puede aumentar la eficacia terapéutica en un 6-

12%, así como en otros esquemas de tratamiento erradicador. La prescripción de amoxicilina cada 12 horas es insuficiente porque no mantiene niveles plasmáticos estables durante las 24 horas, en comparación con la prescripción cada seis u ocho horas. Por lo tanto, las recomendaciones actuales es administrarlo cada seis u ocho horas para maximizar su beneficio. Los esquemas de tratamiento erradicador deben tener una eficacia mínima de 90 % por intención de tratar (ITT) (1,2).

Actualmente varios esquemas de tratamiento modificados se están estudiando con finalidad de lograr tasas de erradicación óptimas utilizando fármacos seguros. En este contexto, la terapia dual con dosis más altas de IBP y amoxicilina, se viene prescribiendo. Las investigaciones actuales han demostrado que es eficaz como tratamiento de inicio o de rescate, alcanzando una tasa de eficacia del 95% (1).

En el contexto antes descrito nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Es más efectiva la terapia dual comparada con terapia triple en la erradicación de *Helicobacter Pylori*?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

➤ Buitrago-Laguado, J., Ruiz Linares, C. y Otero Regino, W. A. Desarrollaron una investigación sobre la eficacia de la terapia dual para erradicar *H. pylori* en Colombia. Una investigación cuasiexperimental efectivizada de diciembre de 2019 a julio de 2020 en pacientes de 18 años a más, con *H. pylori* demostrado en histopatología. Se incorporaron 108 pacientes, el 70% de los cuales eran mujeres, con una edad promedio de 67 años. Por un total de catorce días, todos recibieron esomeprazol de 40 mg treinta minutos antes del desayuno, almuerzo y cena, junto con amoxicilina de 1 gramo vía oral cada ocho horas. Después de cuatro semanas del tratamiento, se determinó la erradicación mediante la prueba de antígenos en heces. La erradicación por protocolo (PP) y por ITT para ambos grupos fue de 86%. En aquellos pacientes que ya habían recibido tratamiento (26%), la eficacia fue de un 85.7%. Los efectos secundarios fueron en su mayoría leves en 31%, náuseas (16%) y distensión

abdominal (14%). Finalmente llegaron a la conclusión de que la terapia dual es efectiva, de fácil administración y tiene escasos efectos secundarios. Podría ser una buena alternativa como terapia de inicio y rescate (8).

- Yang-Jie Zhu, Yi Zhang, Ting-Yi Wang, realizaron una revisión sistemática con metaanálisis sobre la Terapia dual de dosis alta de IBP-amoxicilina para el tratamiento de la infección de *H. pylori*, en china – 2020. Un total de 15 ensayos clínicos con 3818 pacientes calificaron para la inclusión y concluyen que Terapia dual con dosis alta de IBP y amoxicilina fue equivalente a aquellos esquemas de primera línea o rescate con menor incidencia de efectos secundarios. La información de esta revisión sistemática respalda la prescripción de Terapia dual con dosis alta de IBP y amoxicilina como tratamiento de inicio y rescate para la erradicación de *H. pylori* (9).
- Hwong-Ruey Leow A, Chang Jo Ven, Goh Khean Lee. Realizaron un estudio sobre la terapia dual con inhibidores de la bomba de protones en dosis altas con amoxicilina versus terapia triple estándar durante 14 días, un ensayo controlado aleatorizado, en Malasia – 2020. Los pacientes positivos para *H pylori* fueron asignados aleatoriamente a rabeprazol 20 mg dos veces al día, amoxicilina 1 g dos veces al día y claritromicina 500 mg dos veces al día durante 14 días o rabeprazol 20 mg cuatro veces al día, amoxicilina 1 g cuatro veces al día también durante 14 días. La erradicación se comprobó mediante el C¹³-UBT al menos 4 semanas después de finalizar la terapia. En el análisis por ITT, *H. pylori* fue erradicado en un 86,2% de los participantes en el grupo de terapia triple en relación con un 92,8% en el grupo de terapia dual. En lo que concierne al análisis PP, *H pylori* fue erradicado en un 91 % de los participantes en el grupo de terapia triple en relación con 93,8 % en el grupo de terapia dual. Concluyen que terapia dual proporciona una tasa de eficacia alta para erradicar *H. pylori* comparable a la terapia triple estándar durante 2 semanas y es un esquema bien tolerado para la erradicación de *H. pylori* (10).
- Zhang, Yi; Zhu, Yang-Jie; Zhao, Zhe y et al; realizaron un estudio sobre eficacia de las terapias duales de esomeprazol-amoxicilina modificada para la infección por *H. pylori*. Un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta, en china - 2019. Se

evaluó a un total 208 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a terapia dual de 10 días (esomeprazol 20 mg y amoxicilina 750 mg, todos administrados cuatro veces al día) o terapia dual de 14 días (esomeprazol 20 mg y amoxicilina 1000 mg), todos administrados tres veces al día). En el análisis por intención de tratar, las tasas de erradicación para los grupos de 10 y 14 días fueron 79,8% y 83,5% como terapias de primera línea; y 80% y 76,9 como terapias de rescate. Las tasas de eventos adversos fueron del 5,9% y del 5,0% para los grupos de 10 y 14 días, respectivamente. El tabaquismo y el cumplimiento afectaron significativamente la eficacia de las terapias duales IBP-amoxicilina. Concluyen que la tasa de erradicación de la terapia dual de 10 días cuatro veces al día fue inaceptable, mientras que la de la terapia dual tres veces al día por 14 días estuvo en el límite aceptable para la terapia de primera línea. Las dos terapias duales fueron bien toleradas con pocos efectos adversos (11).

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La alta prevalencia a nivel mundial de la infección por *Helicobacter pylori* constituye actualmente un problema importante de salud pública. *H. pylori* aumentado globalmente su resistencia a los antibióticos y algunos esquemas de tratamiento de primera línea ofrecen tasa de erradicación inferiores al 90 % que es la eficacia mínima exigida por intención de tratar. Es necesario conocer los patrones de resistencia y las tasas de eficacia de los regímenes de erradicación de cada región que permita la prescripción de regímenes más efectivos.

Es trascendental desarrollar la presente investigación porque ayudará a comparar la efectividad de erradicación de *H. pylori* de terapia dual relación a la terapia triple, siendo la terapia dual actualmente reconocida a nivel nacional e internacional como esquema de tratamiento de primera línea o de rescate. La información que aporte el estudio servirá al personal de salud del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta - Essalud – Trujillo y autoridades sanitarias regionales para que estipulen políticas de intervención oportunas que mejoren la eficacia de la erradicación de *H. pylori*. A la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Particular Antenor Orrego como referencia sobre la tendencia actual de este

problema de salud pública, como bibliografía para los profesionales de la salud y estímulo para que se desarrollen nuevos estudios.

Se espera que los resultados permitan a los profesionales de salud de la región prescribir la terapia dual como esquema de inicio para lograr tasas de erradicación óptimas y disminuir la morbimortalidad asociada a la infección por *H. pylori*.

5. OBJETIVOS

General

Demostrar la efectividad de terapia dual comparada con terapia triple en la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Específicos

- Determinar la efectividad de terapia dual en la erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Determinar la efectividad de terapia triple en la erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Comparar la efectividad de terapia dual con terapia triple en la erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Determinar los factores intervinientes en la erradicación de *Helicobacter pylori*: edad, sexo, densidad de *H. pylori*, tabaquismo, efectos adversos, adherencia al tratamiento, uso previo de antibióticos.

6. MARCO TEORICO

En 1981, Marshall y Warren realizaron un estudio en Australia en el que descubrieron en la superficie de la mucosa del estómago bacterias helicoidales en el 98% de pacientes con gastritis crónica y en el 80% con úlcera gástrica. También lograron cultivar estas bacterias en medio de cultivo para *Campylobacter* spp. En 1985, Marshall demuestra que la bacteria cumple los postulados de Koch al consumirlo por sí mismo, causando una gastritis, situación que Morris repitió en 1987. En 1989, las investigaciones de secuenciación de la región 16S del ARN ribosómico demostraron que era diferente de *Campylobacter* y se le llamó

Helicobacter pylori (12). La OMS ha reconocido la infección crónica por *H. pylori* como un carcinógeno tipo I desde 1994 y lo ha ratificado en 2009 (13).

En el 2005 B. J. Marshall y J. R. Warren reciben el Premio Nobel de Medicina en merito al descubrimiento de esta bacteria y su relación con la gastritis y las úlceras gastroduodenales (12).

El VI Informe de Consenso de Maastricht, considera a *H. pylori* como una enfermedad infecciosa, se encuentra en la Clasificación Internacional de Enfermedades 11a Revisión y recomienda que todos los pacientes adultos con esta infección deben recibir tratamiento erradicador (6).

6.1. Características microbiológicas

Helicobacter pylori es un bacilo gram negativo de forma espiralada o helicoidal, microaerófilo, que mide de 0.5 – 1,0 um de ancho por 2,5 – 4 um de largo. Presenta de cuatro a ocho flagelos monopares cubiertos por una capa de lípidos que le protege del ácido y le facilita su gran movilidad. Es considerada una bacteria exigente ya que requiere medios suplementados para su crecimiento (12). Se trata de bacterias únicas, adaptadas de forma ideal para sobrevivir en el entorno ácido del estómago humano, su forma espiral y sus múltiples flagelos unipolares les permite desplazarse con libertad por la mucosa gástrica en un entorno protegido del pH gástrico bajo (3).

6.2. Epidemiología

El 60% de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori* (1) e incluso un 80 – 90% de la población de los países en vías de desarrollo (2,3). La mayoría de las áreas afectadas son África (79,1%), América Latina y el Caribe (63,4%) y Asia (54,7%), mientras que Norte América (37,1%) y Oceanía (24,1%) son las áreas menos afectadas (1).

En nuestro país, los estudios de Cárdenas, G. sobre factores asociados a la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia en Cusco, 2018. Informaron una frecuencia de 61%, observándose mayor prevalencia en mujeres (70,2%). Pareja, A., Navarrete, P., y Parodi, J., En relación con la seroprevalencia

de infección por *H. pylori* en adultos de Lima, 2017. No se encontró diferencias entre género y edad. Reportan una seroprevalencia de 63.6 %. Cáceres, G. y Canales, M. En relación con la prevalencia de *H. pylori* en Ayacucho, 2018. Informaron una prevalencia del 61,7%. Esta fue mayor en el sexo masculino que en el sexo femenino con un 65,2% y un 57,14% respectivamente (5).

En Perú la infección por *Helicobacter pylori* continúa siendo un problema salud pública por su prevalencia, el impacto médico y social de sus patologías asociadas. Existe una clara relación entre el estrato socioeconómico bajo y la presencia de *H. pylori* y varía según zona geográfica. La tasa de prevalencia oscila entre 61 a 63.6 % respectivamente (4,5).

En la actualidad es reconocido que la infección es adquirida principalmente en la infancia, en el mundo la tercera parte de los niños están o han sido infectados (14). Un factor de riesgo clave de esta infección es el nivel socioeconómico durante la infancia. En Latinoamérica, la infección ha sido relacionada de forma constante con el hacinamiento doméstico y las condiciones de vida. Las personas son el principal reservorio de *H. pylori* y los mecanismos predominantes de la transmisión entre las personas es la gástrica – oral, feco – oral e incluso oral – oral (3).

La gastritis crónica ocurre en todas las personas infectadas y solo el 2-5% de los pacientes experimenta síntomas cuando causa dispepsia. También puede ocasionar úlceras pépticas, linfoma gástrico tipo MALT y cáncer gástrico. Más del 90% de los adenocarcinomas gástricos están relacionados con *H. pylori*. Sin embargo, solamente un 20% de los pacientes que presentan infección desarrollará alguna de estas enfermedades (1).

6.3. Patogenia

Helicobacter pylori presenta varios factores o mecanismos de patogenicidad que le permiten colonizar y ocasionar lesiones en la mucosa del estómago cuando interactúa con las células del paciente. Un aspecto único de *H. pylori* es que este patógeno produce enfermedad a pesar de residir en la luz gástrica (3).

H. pylori tiene capacidad para sobrevivir y replicarse en el ambiente gástrico, inhóspito para la multiplicación de la mayoría de bacterias debido a su pH ácido

fuerte. La ureasa, microaerófilia, forma espiral, flagelos y adhesinas son las características principales que permiten *H. pylori* colonizar la mucosa del estómago (12).

Ureasa. La enzima más común producida por *H. pylori* es la ureasa; durante su colonización, almacena una gran cantidad de ureasa en el citoplasma, espacio periplásmico y superficie para hidrolizar la urea que se encuentra en el estómago en amonio y dióxido de carbono. El amonio generado eleva el pH en su entorno hasta 6 o 7 y neutraliza el ácido clorhídrico gástrico, lo que provoca aclorhidria temporalmente y un pH gástrico neutro. Esto le brinda un microambiente favorable para subsistir mientras migra hasta el epitelio del estómago. El amonio actúa de forma quimiotáctica al activar los monocitos, linfocitos, polimorfonucleares e inducir la producción de citocinas, esto origina una respuesta inflamatoria que favorece el daño del epitelio del estómago y aparición de gastritis atrófica crónica, favorece las infecciones virales y la carcinogénesis (15).

Antioxidantes. *H. pylori* es microaerófila susceptible al efecto tóxico del oxígeno. Durante la colonización desencadena una importante respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos, los que liberan metabólicos reactivos de oxígeno. *H. pylori* presenta mecanismos para neutralizar estos metabolitos y tiene capacidad de reparar los daños sufridos, lo que le permite sobrevivir en el tejido inflamado (15).

La **motilidad** es una de las pocas características de *H. pylori* que resultan necesarias para poder colonizar al huésped con éxito. Esta bacteria muestra un tropismo estricto por la mucosa gástrica o lugares anatómicos del aparato gastrointestinal con metaplasia gástrica (3). Esta motilidad le confieren los flagelos que están compuestos por dos flagelinas (12).

Las proteínas de membrana externa de *H. pylori* desempeñan un rol importante en la colonización y persistencia de la bacteria. Entre ellas se encuentra Bab-A (adhesión de unión a antígeno sanguíneo), que se relaciona con la gastritis crónica, la úlcera péptica y el cáncer gástrico al interactuar con las células del epitelio gástrico mediante los antígenos Lewis B. La adhesina A de *Helicobacter pylori*, o *H. pylori*A, promueve la unión de glicoconjugados al ácido siálico que se

encuentra en la superficie de las células del epitelio del estómago y los neutrófilos. La adhesina de unión al ácido siálico, o SabA, se une a los receptores de ácido siálico que se encuentran en los neutrófilos, induciendo la liberación de especies reactivantes de oxígeno. La proteína inflamatoria de la membrana externa, o OipA, provoca una mayor liberación de IL-8 (3,12).

Entre los factores más importantes que contribuyen a lesión de la mucosa gástrica tenemos a los siguientes:

Citotoxina vacuolizante VacA. Todas las cepas de *H. pylori* tienen el gen VacA, y más de la mitad expresan la citotoxina vacuolizante A (VacA), que se une a las células epiteliales gracias a la interacción con unas proteína-tirosina fosfatasas e induce una vacuolización y una serie de actividades celulares, como el desarrollo de canales en la membrana, liberación del citocromo C de la mitocondria, el mismo que provoca la apoptosis; se liga a receptores de las células de la membrana favoreciendo el inicio de la respuesta proinflamatoria. Aunque todas las cepas de *H. pylori* presentan el gen VacA, su actividad vacuolizante sólo se observa en el 50-60% de ellas. Los alelos VacA específicos (s1 y m1) se asocian con las manifestaciones patológicas gástricas más severas (3,15).

Citotoxina CagA. Es uno de los factores de virulencia que más se ha estudiado. Está presente en aproximadamente el 60% de las infecciones por *H. pylori*. El gen cagA se encuentra cerca del extremo de la isla de patogenicidad cagPAI. Este gen es utilizado como marcador de la isla, dividiendo las cepas en cagA+ y cagA-. De estas cepas, la cagA+ es de las más virulentas y tiene un papel fundamental en el desarrollo del cáncer gástrico, úlcera péptica y gastritis crónica atrófica. La presencia de pH ácido aumenta la liberación de esta proteína mediante un sistema de secreción tipo IV. La proteína CagA promueve la liberación de citocinas inflamatorias, como la IL-8 y la llegada de leucocitos. Su efecto principal sobre las células del estómago es la disminución de la secreción de ácido, es un marcador de la existencia de la isla y la proteína con mayor capacidad inmunogénica de *H. pylori*. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que las cepas de *H. pylori* que expresan el gen de CagA se ha encontrado en personas con

enfermedades gástricas graves. Así mismo, en otros estudios epidemiológicos se reporta una asociación entre la seropositividad para CagA y el cáncer gástrico (15). H. pylori presenta otros factores de patogenicidad, entre los que se encuentra a las fosfolipasas, lipopolisacáridos, Tip alfa (proteína inductora de THF-alfa) y a la proteína activadora de neutrófilos (NAP), (12).

6.4. Manifestaciones clínicas

Las principales enfermedades relacionadas con la infección crónica por H. pylori son la gastritis crónica activa, úlcera péptica, cáncer gástrico y el linfoma MALT (3).

Gastritis crónica: En el contexto actual se considera que el H. pylori es la principal causa de gastritis crónica (16) y designa a la gastritis ocasionada por H. pylori como una enfermedad infecciosa, está incluida como entidad patológica en la última CIE-11 (6). En la mayoría de las personas que presentan un evento de gastritis aguda, luego desarrollan gastritis crónica activa con intensidad y extensión variable que se caracteriza por presencia de inflamación crónica de la mucosa gástrica en la que se encuentra folículos linfoides, infiltrado de linfocitos y células plasmáticas (12). La infección por H. pylori siempre ocasiona una gastritis crónica y las personas experimentan alteraciones estructurales y funcionales como consecuencia de la inflamación crónica activa de la mucosa del estómago, sin embargo, la mayoría son asintomáticos. (6). La hipersecreción de ácido y el desarrollo de las úlceras gastroduodenales está relacionado con la inflamación a predominio de antro y sin atrofia. Por otro lado, la hiposecreción e incluso aclorhidria se relaciona con la gastritis atrófica de cuerpo y antro, lo que aumenta el riesgo de lesiones premalignas y adenocarcinoma gástrico (16).

Enfermedad Ulcerosa péptica (EUP): H. pylori es una de las principales etiologías de úlcera péptica. Entre el 15 y 20 % de las personas infectadas desarrollan úlcera gástrica o duodenal. la mayoría de las personas que tienen infección crónica por h. pylori no presentan úlcera péptica, lo que sugiere que cada persona tiene una susceptibilidad diferente, sin embargo, el 95% de úlceras duodenales y el 80% de úlceras gástricas están relacionadas con dicha infección.

Los anticuerpos contra CagA están presentes en el 80% y el 100% de las personas con úlcera duodenal y solamente en el 63 % con gastritis (12,16).

Cáncer gástrico: La Organización Mundial de la Salud reconoció en 1994 al *H. pylori* como un carcinógeno tipo I y lo ratifica en el 2009 sustentado en una asociación epidemiológica consistente (13). En el contexto actual basado en una gran cantidad de estudios epidemiológicos, experimentales y revisiones sistemáticas de los resultados de las terapias de erradicación de *H. pylori*, ahora está consistentemente demostrado que la infección por *H. pylori* es uno de los factores etiológicos fundamentales del adenocarcinoma de estómago, casi el 90 % de los cánceres gástricos se atribuyen a infección por *H. pylori* a nivel mundial. En algunos países de alto riesgo, como Japón, se informó incluso una tasa más alta, estimada en más del 95% (6). El ACG es multifactorial, está demostrado que la inflamación crónica ligada a la colonización de *Helicobacter pylori* y la posterior evolución a lesiones premalignas gástricas: atrofia, metaplasia intestinal y displasia son esenciales. Además de provocar hipoclorhidria, la inflamación que provoca esta bacteria también genera inestabilidad genética y activa protooncogenes y altera el microbioma del estómago (16).

Linfoma tipo MALT, se ha establecido que el 92% de los pacientes están colonizados por *H. pylori*. Esta bacteria ocasiona una respuesta inmune adaptativa aberrante ante estímulos «inmunoinflamatorios» crónicos que favorece hiperplasia linfoide, y posteriormente se producen alteraciones, proliferación y resistencia celular a la apoptosis que favorecen el desarrollo de clones celulares malignos. En tratamiento erradicador de *H. pylori* induce la remisión de estos linfomas (16).

En la actualidad se ha descrito que la colonización por *H. pylori* se asocia con enfermedades extradigestivas como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), deficiencia de vitamina B12, Anemia ferropénica, así como con enfermedades neurológicas, cardiovasculares (síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular isquémico), trastornos metabólicos (síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus), enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple), migraña, urticaria crónica y rosácea (3,6,16).

6.5. Diagnóstico

En relación al diagnóstico de *H. pylori* existen técnicas endoscópicas y no endoscópicas. Estas permiten la detección de *H. pylori* directa (histología, antígeno bacteriano en heces, cultivo, PCR) o indirecta (detección de ureasa o respuesta de anticuerpos) (3). Cada método de diagnóstico tiene ventajas y desventajas; para elegir uno de ellos se tiene en cuenta una serie de factores como la prevalencia de la infección en el área geográfica, costo, disponibilidad y el objetivo del diagnóstico (epidemiológico, diagnóstico o de seguimiento) (12).

Es necesario suspender los antibióticos y compuestos con bismuto cuatro semanas antes de la prueba de antígeno en heces o de aliento con urea para facilitar una concentración de bacterias que se puedan detectar con estas pruebas y prevenir resultados falsos negativos. Debido a que el uso de un inhibidor de bombas de protones incrementa el pH del estómago reduciendo la cantidad de bacterias, especialmente a nivel del antro del estómago, esto disminuye la sensibilidad a la prueba de aliento con urea y antígeno en heces llevando a obtener resultados falsos negativos, se recomienda suspender su uso dos semanas antes de la prueba (16).

La prueba rápida de ureasa (PRU). Mediante esta prueba se identifica la actividad de la ureasa en una muestra de mucosa del estómago. Su sensibilidad es de 90 – 95% y especificidad de 95-100%. La PRU puede utilizarse como herramienta diagnóstica cuando se realiza una endoscopia digestiva alta; sin embargo, no debe utilizarse como examen para evaluar la erradicación de *H. pylori* posterior al tratamiento (3).

La histología es la prueba diagnóstica establecida como referencia para determinar la infección, y tiene una sensibilidad y especificidad de hasta un 95% y 98%. El riesgo de cáncer gástrico aumenta con la edad. En pacientes dispépticos mayores de 50 (45-55) años, en particular con factores de riesgo coexistentes, se recomienda la endoscopia digestiva alta. Si durante la realización de una endoscopia digestiva alta por otra indicación se sospecha de infección por *H. pylori*, debemos tomar biopsias de tejido del estómago para PRU y examen

histopatológico. Es posible identificar el germen con la tinción de hematoxilina-eosina, pero mejor de forma significativa con técnicas especiales como Giemsa, o Warthin Starry con nitrato de plata. La histología es el método óptimo porque facilita la identificación de lesiones premalignas: Gastritis atrófica multifocal, metaplasia intestinal y displasia. Actualmente para mejorar la sensibilidad de la prueba se recomienda que se tome tres muestras de tejido gástrico (curvatura mayor del cuerpo, incisura angular y curvatura mayor del antro) (3,6,12,16).

La endoscopia digestiva alta combinada con la toma de biopsia es el procedimiento diagnóstico más fiable, sensible y específico en la evaluación de pacientes con síntomas gastroesofágicos de alarma. La endoscopia permite obtener especímenes de biopsia para el fenotipo/estadificación de la gastritis y el perfil microscópico de cualquier lesión focal. Se deben obtener al menos dos biopsias de ambos compartimentos funcionales, antro y fondo, y las muestras se deben enviar en diferentes contenedores. Una biopsia adicional obtenida de la incisura da como resultado un conjunto de biopsia adaptado a la estadificación histológica de la gastritis, es decir, OLGA (Enlace Operativo de Atrofia Gástrica) y OLGIM (Enlace Operativo de Metaplasia Intestinal Gástrica) (6).

El cultivo de *H. pylori* es difícil porque es de crecimiento lento y complejo, exige unos medios de cultivo y entorno de crecimiento especializados. La sensibilidad es de 50 – 70%. El Agar Sangre es uno de los medios de cultivo sólidos que más se utiliza para aislar a *H. pylori* conjuntamente con un medio suplementado con antibióticos para de esta manera inhibir el desarrollo de otros microorganismos gastrointestinales que podrían estar presentes en la biopsia. El cultivo negativo no puede ser considerado hasta 10 días de incubación de la muestra.

El cultivo con pruebas de sensibilidad antibiótica permite orientar el tratamiento posterior (3,12).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una prueba molecular que se puede realizar en biopsias de tejido y en heces, otro aspecto muy importante es que permite identificar genes asociados a la virulencia y resistencia antibiótica. Tiene una alta precisión para identificar varios genotipos bacterianos (3). Los métodos moleculares (en particular, la PCR en tiempo real, la secuenciación del

genoma completo y la PCr digital) permiten la detección de mutaciones de *H. pylori* asociadas con resistencia a claritromicina, levofloxacina, tetraciclina y rifampicina (6).

La prueba de aliento con urea marcada. Esta prueba es la que se utiliza un isótopo de ^{13}C o ^{14}C ; el ^{13}C es el que mayormente se utiliza, debido a que el isótopo ^{14}C es radioactivo por lo que no está indicado utilizarlo en niños o embarazadas. Dicha prueba se puede utilizar para realizar el diagnóstico y para confirmar erradicación de *H. pylori* posterior al tratamiento (16). En un metaanálisis realizado por Muhammad Aklil A. R, Fadzrul Hafiz J., Shamsul Azhar S, y et al sobre precisión de la prueba de aliento con urea ^{13}C identificaron una sensibilidad de 97 % y especificidad de 96 % (17).

La prueba de aliento con ureasa sigue siendo una herramienta importante para el diagnóstico de *H. pylori* antes y después de la terapia de erradicación. El ácido cítrico (AC) es un componente esencial del protocolo (6).

Antígenos del *H. pylori* en heces. La detección de anticuerpos monoclonales contra los antígenos del *H. pylori* en las heces haciendo uso de la técnica ELISA es una muy buena opción de diagnóstico y también permite confirmar la erradicación luego del tratamiento, tiene una sensibilidad y especificidad comparable a la prueba de aliento con urea marcada (16,18).

La prueba de antígenos en heces monoclonal, si está debidamente validada, es una prueba adecuada antes y después del tratamiento (6).

La serología detecta anticuerpos IgG frente a una serie de antígenos bacterianos, Los anticuerpos contra *H. pylori* no diferencian entre infección activa o pasada. Esta prueba tiene un rol importante en el desarrollo de estudios epidemiológicos y puede ser de utilidad en circunstancias en que los resultados de la prueba de aliento con urea y/o antígeno en heces pueden ser interferidos como en presencia de sangrado digestivo, gastritis crónica atrófica y MALT. Su sensibilidad es del 95% y especificidad 90%. (3,16).

6.6. Tratamiento

La infección por *H. pylori* se reconoce formalmente como una enfermedad infecciosa, esto en principio conduce a la recomendación de que todos los pacientes infectados deben recibir tratamiento. El objetivo de cualquier terapia erradicadora es curar de forma fiable la infección por *H. pylori* en la mayoría de los pacientes con una tasa de eficacia por intención de tratar mayor o igual al 90%. Esto requiere el uso de antimicrobianos a los que las infecciones locales son susceptibles. Actualmente se recomienda que las pruebas de susceptibilidad (cultivo o PCR) se realicen de forma rutinaria, incluso antes de prescribir el tratamiento de primera línea. Esto brinda la oportunidad de evaluar la prevalencia de la resistencia a los antibióticos en pacientes sin tratamiento previo y la influencia de dicha resistencia en la efectividad de los tratamientos de erradicación de primera línea actualizados (6).

Se ha estandarizado un nivel teórico de eficacia (excelente > 95%, bueno 90-95%, regular 85-89%, malo 81-84% e inaceptable < 80%). La bacteria *H. pylori* es un agente infeccioso, por lo tanto, se tiene que tener como objetivo terapéutico la erradicación del 100%. La creciente tasa de resistencia de *H. pylori* a antibióticos, especialmente a claritromicina, metronidazol y levofloxacino, es la causa más frecuente de fracaso del del tratamiento erradicador (1–3).

Es importante precisar que actualmente ningún esquema de erradicación logra alcanzar la curación de la infección por *H. pylori* en el 100% de personas infectadas. Existen muy pocos esquemas de erradicación que logren tasas de eficacia mayores del 90 % (16).

Los regímenes de tratamiento de *H. pylori* recomendados suelen incluir 2 o 3 antibióticos asociado a un inhibidor de la bomba de protones durante 10 a 14 días y entre los esquemas de primera línea tenemos:

La terapia triple, es un régimen de primera línea que incluye omeprazol 20 mg cada 12 horas, claritromicina 500 mg cada 12 horas y amoxicilina 1 g cada 12 horas. Debe prescribirse durante 14 días de tratamiento, a menos que las terapias de 10 días demostraran eficacia local, ya que comparado con el régimen de 7 días ha demostrado que incrementa la tasa de erradicación en 5 a 6%. En pacientes

con alergia a las penicilinas, se debe reemplazar la amoxicilina por metronidazol 500 mg cada 12 horas (1,6).

Actualmente la terapia triple con claritromicina 500 mg cada 12 horas tiene una tasa eficacia de erradicación < del 80%, por lo tanto, se debe prescribir en zonas en donde se ha identificado una resistencia a claritromicina < a 15% o se haya identificado una tasa de eficacia mayor del 90%. Es fundamental precisar que existe una variabilidad de la resistencia a los antibióticos de H. pylori entre países de un continente y entre provincias de un país (2,6,16).

El Hp-EuReg ha analizado 21213 estudios de tratamientos empíricos de primera línea para H. pylori en la práctica clínica real de 27 países europeos durante una auditoría de 5 años. La terapia triple (Omeprazol, amoxicilina, claritromicina) fue el régimen prescrito con mayor frecuencia (8337 pacientes, 39 %), y su uso disminuyó con el tiempo de >50 % en 2013-2015 a 32 % en 2017-2018. En general, se observó una tasa de curación por intención de tratar modificada del 81,5 % (7 días: 82,7 %; 10 días: 84,2 %; 14 días: 86,2 %). Una actualización reciente de esta auditoría analizó 29634 tratamientos empíricos de primera línea para H. pylori. La terapia triple (Omeprazol, amoxicilina, claritromicina). La terapia triple de 7, 10 y 14 días de duración lograron una tasa de erradicación por intención de tratar modificada del 82 %, 83 % y 87 %, respectivamente (6).

En Perú, en un estudio realizado por Manrique Lemus M, Rojas Vilca J, Valdivia Roldan M, lima – 2019, reportaron que la tasa de eficacia de erradicación de H. pylori en el grupo de tratamiento de 10 días y 14 días fue de 79.7 % y 82,2 %. Concluyen que la terapia triple durante 14 días no fue mejor que la de 10 días y las tasas de eficacia de erradicación fueron malas e inaceptable (7).

Tratamiento cuádruple con bismuto, consiste en la administración de Subsalicilato de bismuto 300 mg cada 6 horas, Omeprazol 20 mg cada 12 horas, Metronidazol 500 mg cada 12 horas, Amoxicilina 500 mg cada 12 horas, durante 10 a 14 días (1). Si no disponemos de pruebas de susceptibilidad antibiótica individual, el régimen de primera línea recomendado en áreas con resistencia alta (>15%) o desconocida a la claritromicina es el régimen de terapia cuádruple con bismuto (bQT). Si este régimen no estuviera disponible, se puede considerar la

terapia cuádruple concomitante sin bismuto (6). La terapia cuádruple con bismuto funciona muy bien con tasas de erradicación consistentes mayor a 90%, ya que supera la resistencia in vitro al metronidazol y logra evitar la resistencia a la claritromicina. Sin embargo, la resistencia a los antibióticos puede superarse incrementando la dosis, duración o la frecuencia de la administración de los fármacos. Por lo tanto, en áreas donde la resistencia a la claritromicina es alta o en pacientes que han recibido tratamiento con macrólidos por otro motivo, la terapia cuádruple con bismuto durante 14 días debe establecerse como régimen de inicio (6,16). Asimismo, esta asociación de fármacos parece ser muy eficaz contra las bacterias resistentes a metronidazol. El mayor inconveniente, es el alto número de comprimidos a ingerir en intervalos de tiempo y los efectos secundarios, lo que complica la adherencia y cumplimiento terapéutico (2).

El bismuto actúa localmente y sus efectos bactericidas sobre *H. pylori* funcionan a través de mecanismos complejos poco claros que involucran la pared bacteriana y el espacio periplásmico, y la inhibición por parte de varias enzimas de la síntesis de ATP, la adherencia bacteriana a la mucosa gástrica, etc. La resistencia de *H. pylori* al bismuto aún no ha sido reportada (6). Últimamente se ha demostrado que inhibe la entrada de protones al citoplasma de *H. pylori*, incrementando su pH interno y facilitando su replicación, lo que mejora la actividad antibacteriana. El aumento del pH intrabacteriano complementa el efecto de los IBP (1).

Tratamiento cuádruple sin bismuto, los Tratamientos cuádruples sin bismuto incluyen terapias concomitantes, secuenciales e híbridas. La desventaja de estos regímenes es que todos incluyen un antibiótico innecesario, que no sería necesario si se conociera el perfil de susceptibilidad de la bacteria. Dicho tratamiento debe considerarse si no se dispone de pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos y tampoco se dispone de tratamientos cuádruples con bismuto. Los tratamientos cuádruples sin bismuto tienen un éxito de erradicación aceptable en estos entornos (6).

La terapia concomitante, consiste en la administración conjunta de Omeprazol 20 mg cada 12 horas, Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas, Claritromicina 500 mg cada

12 horas y Metronidazol 500 mg cada 12 horas (consiste en agregar metronidazol a la terapia triple) durante 10 a 14 días (3).

Su ventaja sobre la terapia triple radica, por tanto, en el tratamiento de infecciones con perfiles de susceptibilidad desconocidos, o de regiones con tasas relativamente altas (>15%) de resistencia a la claritromicina (6).

La terapia secuencial, consiste en cobertura de primera línea con Omeprazol 20 mg cada 12 horas, amoxicilina 1 gramo cada 12 horas durante los primeros 5/7 días, seguido de claritromicina 500 mg cada 12 horas, omeprazol 20 mg cada 12 horas y metronidazol 500 mg cada 12 horas durante 5/7 días, con una duración total de 10 a 14 días (3). Este abordaje secuencial se sustenta en que el tratamiento inicial con amoxicilina puede aumentar la permeabilidad de la pared de la célula bacteriana, mejorando así la eficacia erradicadora de los siguientes antibióticos (2,3).

Las terapias secuenciales e híbridas son más complejas que las concomitantes, ya que requieren un cambio en la medicación a mitad del curso del tratamiento. Esto puede generar errores en la prescripción o dispensación del medicamento, así como reducir el cumplimiento del paciente. Un metaanálisis, que consideró esta variable, incluyó 12 estudios (7 realizados en Asia y 5 en Europa) con más de 1200 pacientes tratados de forma secuencial y más de 1200 de forma concomitante, demostrando claramente la superioridad de la terapia concomitante sobre la secuencial alcanzando (6).

Teniendo en cuenta la superioridad de la terapia concomitante en el éxito de la erradicación sobre la terapia secuencial, la exposición idéntica a la cantidad de antibióticos, el perfil de efectos secundarios similar y la complejidad reducida en comparación con las terapias secuenciales o híbridas, la terapia concomitante debe ser la preferida y la duración recomendada es de 14 días, a excepción si las terapias durante 10 días logran demostrar mayor eficacia localmente (2,6).

La terapia dual, consiste en administrar Amoxicilina 1 gramo 3v/día + IBP (Omeprazol 40 mg) 2 v/día o Amoxicilina 750 mg 4v/día + Rabeprazol 20 mg 4v/día. La actividad antibacteriana de los diferentes regímenes de tratamiento erradicador es mejorada por la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico. La

bacteria *H. pylori* se encuentre en un estado no replicativo cuando el pH gástrico es bajo (pH 3-6); al elevar el pH superior a 6-7, *H. pylori* ingresa en una etapa de replicación y se vuelven susceptibles a amoxicilina y claritromicina (1,6). El papel de los IBP está respaldado por los resultados de varios metaanálisis, donde se encontraron tasas de erradicación significativamente más altas con claritromicina y amoxicilina o regímenes de triple terapia que contienen metronidazol y IBP dos veces al día en comparación con IBP una vez al día. En sentido, mientras más intensa sea la supresión ácida, mejora la capacidad de eficacia de los antibióticos frente al *H pylori* (3). Dosis altas de IBP significa 40 mg de omeprazol (es decir, dosis doble) o equivalente (si se receta otro IBP) (6).

La prescripción de amoxicilina cada 12 horas es insuficiente porque no mantiene niveles plasmáticos estables durante las 24 horas, en comparación con la prescripción cada seis u ocho horas. Por lo tanto, las recomendaciones actuales es administrarlo cada seis u ocho horas para maximizar su beneficio (2).

Autores alemanes, hace 20 años lograron demostrar que la asociación de dosis altas de IBP (omeprazol, 40 mg 3 veces al día) y de amoxicilina (750 mg tres veces al día), tenía éxito en 90%. Este esquema dual, ha sido reconsiderado y estudios recientes han demostrado su eficacia como tratamiento inicial o de rescate, la combinación de rabeprazol 20 mg cuatro veces al día con amoxicilina 750 mg cuatro veces al día por 14 días, fue eficaz en 95% (2).

Zhang, Yi; Zhu, Yang-Jie; Zhao, Zhe y et al; realizaron un estudio sobre Eficacia de las terapias duales de esomeprazol-amoxicilina modificada para la infección por *H. pylori*. Un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta, en china - 2019. En el análisis por intención de tratar, las tasas de erradicación para los grupos de 10 y 14 días fueron 79,8% y 83,5% como terapias de primera línea; y 80 % y 76,9 como terapias de rescate. Las tasas de eventos adversos fueron del 5,9% y del 5,0% para los grupos de 10 y 14 días, respectivamente. El tabaquismo y el cumplimiento afectaron significativamente la eficacia de las terapias duales IBP-amoxicilina. Concluyen que la tasa de erradicación de la terapia dual de 10 días cuatro veces al día fue inaceptable, mientras que la terapia dual de 14 días 3 veces por día

estuvo en el límite aceptable para la terapia de primera línea. Las dos terapias duales fueron bien toleradas con pocos efectos (11).

Yang-Jie Zhu, Yi Zhang, Ting-Yi Wang, realizaron una revisión sistemática con metaanálisis sobre la Terapia dual de dosis alta de IBP-amoxicilina para el tratamiento de la infección de H. pylori y concluyeron que la Terapia dual de dosis alta de IBP-amoxicilina fue equivalente a los regímenes recomendados de primera línea o de rescate con menos efectos adversos. La evidencia de este metaanálisis apoya el uso de Terapia dual de dosis alta de IBP-amoxicilina como primera línea o tratamiento de rescate para la infección por H. pylori (9).

7. HIPOTESIS

Ho: La terapia dual no tiene mayor efectividad que terapia triple en la erradicación de Helicobacter Pylori

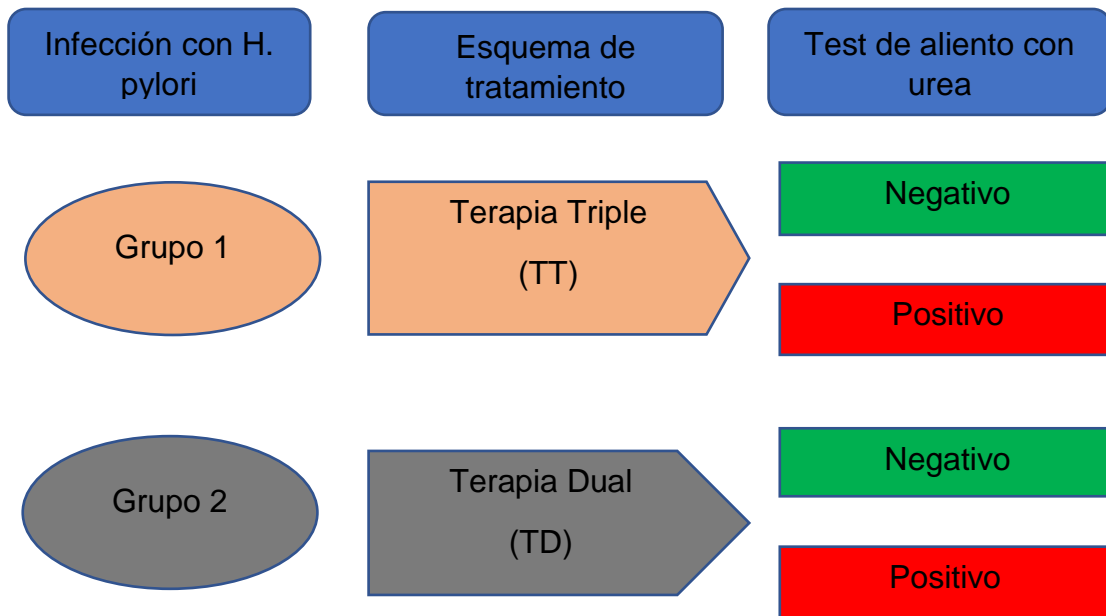
Ha: La terapia dual tiene mayor efectividad que terapia triple en la erradicación de Helicobacter Pylori.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio

La presente investigación se desarrollará teniendo en cuenta un diseño cuasi-experimental, longitudinal y con grupo control equivalente, con medición solo después de la intervención (post tratamiento)

Se utilizará el siguiente diagrama:



b. Población, muestra y muestreo

Población

La población de estudio estará constituida por todos los pacientes entre 18 y 65 años con dispepsia que acuden al Consultorio Externo del Servicio de Gastroenterología del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta – Essalud – Trujillo, durante el periodo de diciembre 2022 a noviembre del 2023.

Criterios de Inclusión

Las personas con edad entre 18 y 65 años con dispepsia y que tienen prueba histológica positiva para H. pylori del servicio de Gastroenterología del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta – Essalud – Trujillo.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que recibieron tratamiento erradicador
- Gestantes o madres en periodo de lactancia

- Pacientes alérgicas a las penicilinas o macrólidos
- Pacientes con enfermedad crónica grave (renal, pulmonar, hepática, cardíaca)
- Pacientes con cáncer gástrico activo
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado

Criterio de Eliminación

- Los pacientes que no tienen la prueba de aliento con urea – 13C de confirmación de erradicación 4 semanas después del tratamiento de erradicación.
- Los pacientes que no completaron el régimen de tratamiento erradicador.

Unidad de análisis

Las unidades de análisis se considerará a todos aquellos pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Muestra

Unidad de muestreo

La unidad de muestreo en este estudio estará integrada por los pacientes adultos entre 18 y 65 años que cumplan con todos los criterios de selección

Tamaño de la muestra

Se utilizará la fórmula para comparación de dos proporciones a una sola cola

Ho: P(Eschema TD) < P(esquema TT)

Ha: P(Eschema TD) > P(Eschema TT)

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha} * \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} * \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde

$Z_{1-\alpha} = 1.645$, para una seguridad del 95%

$Z_{1-\beta} = 0.84$, para un poder de la prueba del 80%

$P_1 = 0.772$, Proporción a favor de la característica de estudio en grupo 1 que recibirá Terapia Triple (TT)

$P_2 = 0.90$, Proporción a favor de la característica de estudio en grupo 2 que recibirá Terapia Dual (TD)

$P = 0.891$, Proporción promedio de ambos grupos ($(p_1+p_2)/2$)

$$n = \frac{[1.645 * \sqrt{2 * 0.836 (1 - 0.836)} + 0.84 * \sqrt{0.772(1 - 0.772) + 0.9(1 - 0.9)}]^2}{(0.772 - 0.9)^2}$$

$$n = 60.84 \approx 61$$

La muestra estará constituida por 61 pacientes por cada grupo, en total 122 pacientes.

El dato de 88,2 % (población grupo 1 - TT) se estipuló en relación a los resultados de una investigación que se desarrolló en un Hospital de lima sobre tratamiento de erradicación de H. pylori (7).

El dato de 90% (población grupo 2 - TD) se estipuló basándose en la tasa de eficacia mínima aceptada por intención de tratar para poder prescribir un régimen de erradicación y teniendo en cuenta los reportes actuales de investigaciones que utilizaron terapia dual que alcanzaron una tasa de erradicación de 95% (2,9,11).

Muestreo

Muestreo probabilístico – consecutivo.

c. Definición operacional de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	CATEGORIA	INDICADOR	FUENTE
VARIABLE DEPENDIENTE								
Erradicación de Helicobacter pylori	Test de aliento con urea (C13) negativo a las 4 semanas posterior a tratamiento.	Salud	Resultado negativo en el test de aliento con urea (C13) a las 4 semanas posterior a tratamiento.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Resultado de Test aliento con urea (C13) negativo	Historia clínica electrónica del SGSS
VARIABLE INDEPENDIENTE								
Terapia dual	Régimen de tratamiento con amoxicilina y omeprazol a dosis altas	Salud	Omeprazol 40 mg cada 12 horas y Amoxicilina 1 gr cada 8 horas x 14 días.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Ficha recolección de datos	Entrevista

Terapia triple estándar	Régimen de tratamiento con amoxicilina, claritromicina y omeprazol		Omeprazol 20 mg cada 12 horas, Amoxicilina 1 gr cada 12 horas y Claritromicina 500 mg cada 12 horas por 14 días	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Ficha recolección de datos	Entrevista
-------------------------	--	--	---	--------------------------------	---------	--------------	----------------------------	------------

VARIABLES INTERVINIENTES								
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Características demográficas	Años cumplidos del paciente en el momento de la investigación	Cuantitativa ordinal	Ordinal	Q1 Q2 Q3 Q4	Años cumplidos	Entrevista
Sexo	Característica de la persona que la define como varón o Mujer		Característica fenotípica o género por DNI	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	Masculino Femenino	DNI	Entrevista

Densidad de Helicobacter pylori	Cantidad promedio de bacterias en el segmento más comprometido de la biopsia.	Salud	Evaluación semi-cuantitativa de la presencia de <i>H. pylori</i> en el campo más comprometido de la biopsia	Cualitativa Ordinal	Ordinal	1 (+)	Resultado en la prueba de histopatología	Informe de anatomopatología
						2 (++)		
						3 (+++)		
Consumo de tabaco	Persona que consume como mínimo un cigarrillo al día	Salud	Persona que consume como mínimo un cigarrillo al día	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI	Ficha recolección de datos	Entrevista
						NO		
Efectos adversos	Presencia de signos y síntomas secundarios al uso de un fármaco.	Salud	Presencia de un signo o síntoma secundario al uso de terapia de erradicación de <i>H. pylori</i> .	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI	Ficha recolección de datos	Entrevista
						NO		

Adherencia al tratamiento	Cumplimiento de la medicación de acuerdo con la dosificación.		Consumo de la dosis total del esquema indicado.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI	Ficha recolección de datos	Entrevista
						NO		
Uso previo de antibióticos	Uso de antibióticos para tratamiento de algún proceso infeccioso.		Consumo en los últimos 3 meses fármacos que se incluyan en el tratamiento de erradicación de <i>H. pylori</i> .	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI	Ficha recolección de datos	Entrevista
						NO		

d. Procedimientos y técnicas

Luego de la aprobación del proyecto de investigación por parte la Dirección Académica de Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad privada Antenor Orrego, se procederá a solicitar la autorización para la ejecución a la Dirección, Oficina de investigación y capacitación, comité de Bioética, Jefatura del departamento de Medicina Interna y a la Jefatura del servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – Essalud – Trujillo.

La recolección de datos se realiza de fuentes primarias: entrevista, historia clínica electrónica e informe de anatomopatología.

Como instrumento se utilizará una ficha de recolección de datos, es mismo que consta de preguntas relacionadas al tema, las cuales el investigador aplicará al participante. Parte de los datos de la ficha de recolección serán copiados de los resultados que figuran en la historia clínica electrónica y reportes de anatomopatología (Anexo 1).

En el presente estudio se utilizará como técnica la entrevista estructurada, la que permitirá la recolección de la información de los pacientes que acuden a consulta médica en el consultorio externo del servicio de gastroenterología.

Luego que la Dirección y Jefaturas antes mencionadas del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, aprueben la ejecución del presente estudio de investigación, se procederá a la recolección de los datos de los pacientes que acuden a consulta médica en el consultorio externo y estará a cargo del responsable de la investigación. Los médicos gastroenterólogos del servicio y el responsable de investigación estarán encargados de prescribir el régimen de tratamiento erradicador (TT o TD) explicando al paciente detalladamente las indicaciones. La indicación de TT o TD se efectivizará teniendo en cuenta números pares o impares, los pacientes de número par recibirán terapia dual y los pacientes de número impar terapia triple. El primer número a elegir par o impar estará en relación con la fecha (día par o impar) del primer día de incorporación de pacientes. El seguimiento del cumplimiento del tratamiento erradicador se desarrollará mediante llamada telefónica a los 7 y 14 días de iniciado el tratamiento. El control

para confirmar la erradicación se realizará a las 4 semanas posterior a la culminación del tratamiento erradicador mediante la prueba de aliento con urea (13C).

Luego de terminada la etapa de la recolección de datos, procederemos a realizar una revisión minuciosa de cada una de las fichas de recolección.

e. Plan de análisis de datos

La información que se ha recolectado se almacenará en una base de datos, en el programa Microsoft Excel versión 2021. Luego para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico SPSS 26.0.

Se realizará un análisis univariado para calcular medidas de tendencia central como media y mediana para variables cuantitativas, mientras que para variables cualitativas se calculará medidas de frecuencia absolutas, relativas y porcentajes.

Se realizará un análisis bivariado, para establecer la relación entre variables cuantitativas se aplicará la Prueba t de Student para diferencia de promedios y muestras independientes y para comparar las variables cualitativas, la proporción de erradicación de *Helicobacter pylori* se utilizará la prueba Z para diferencia de proporciones.

Para establecer la relación de las variables intervinientes se realizará un análisis multivariado mediante regresión logística multivariado.

Si $P < 0.05$ existirá diferencia estadísticamente significativa, existen evidencias a favor de la hipótesis alternativa H_a , y por tanto rechazamos la hipótesis nula H_0 .

La presentación de datos se realizará en barras o tortas para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se utilizarán histogramas.

f. Aspectos éticos

Es necesario considerar los aspectos éticos por ser una investigación cuasi-experimental en la que participan personas entre 18 y 65 años, asimismo se te va tener en cuenta la declaración de Helsinki, que estipula que todo trabajo de

investigación debe ser sometido a un comité de ética para su evaluación, revisión y orientación. Por otro lado, se basa en el código de Nuremberg que estipula el consentimiento voluntario de la persona para el desarrollo de la investigación en humanos. Asimismo, se tendrá en cuenta el informe Belmont, que establece los principios éticos fundamentales para realizar investigaciones con seres humanos, como son la autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia.

Según el informe Belmont, se considera la autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia como los principios éticos fundamentales para realizar investigaciones con seres humanos. Se confeccionó un documento de consentimiento informado donde se detalla los aspectos relacionados a la investigación, este documento debe ser firmado libremente por el participante previa explicación del investigador.

La autonomía. El participante será libre al momento de tomar la decisión de participar y puede considerar abandonar la investigación por motivos que el participante considere pertinente.

Beneficencia: Participar en una investigación conlleva algunos riesgos predeterminados (efectos secundarios de los medicamentos), pero también tiene beneficios ya que ayudará a evaluar un régimen de uso de medicamentos con la mejor tasa de eficacia.

Justicia: Durante la entrevista, cada participante recibirá el mismo trato; se realizarán las mismas pruebas diagnósticas, pero con variaciones en el régimen de tratamiento en función de dosis modificadas, pero usando medicamentos.

La no maleficencia. Durante todo el desarrollo de la investigación primara el principio de “primero no hacer daño”.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDADES	2022	2023										
	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SET	OCT	NOV
Revisión Bibliográfica												
Elaboración del proyecto												
Recolección de Datos												
Procesamiento y análisis de Datos												
Elaboración del informe final												
Publicación												

10. PRESUPEUESTO

En lo referente al diagnóstico de infección por H. pylori (video endoscopía digestiva alta + biopsia gástrica + estudio anatomopatológico), los medicamentos para el tratamiento (terapia triple y terapia dual) y el test de aliento con urea (C13) serán proporcionados por el Essalud. Los gastos relacionados a materiales de escritorio y servicios serán autofinanciados.

RECURSOS MATERIALES:	Unidades	Costo unitario	Costo total
Materiales de escritorio			
Lapiceros Pilot (12 azules)	10	S/. 3.00	S/. 30.00
Lápices Mongol N.º 2 B	10	S/. 1.00	S/. 10.00
Tableros	6	S/. 6.00	S/. 36.00
Reglas X 30 cm - Artesco	3	S/. 2.00	S/. 6.00
Borradores Artesco	3	S/. 2.00	S/. 6.00
Tajadores Artesco	5	S/. 1.00	S/. 5.00
Engrapador Artesco	1	S/. 16.00	S/. 16.00
Perforador Artesco	1	S/. 15.00	S/. 15.00
Grapas(caja) Artesco	1	S/. 3.50	S/. 3.50
Clips (caja) Artesco	1	S/. 1.50	S/. 1.50
Papel bond A4	1 millar	S/. 30.00	S/. 30.00
Sub - total:			S/. 159.00
SERVICIOS:	Unidades	Costo por Unidad	Costo total
Fotocopiado	500	S/. 0.10	S/. 50.00
Anillado	6	S/. 5.00	S/. 30.00
Empastado	1	S/. 50.00	S/. 50.00
Transporte	50	S/. 6.00	S/. 300.00
Sub - total:			S/. 430.00
TOTAL			S/.589.00

11. BIBLIOGRAFIA

1. Otero R W, Gómez Z M, Otero P L, Trespalacios R A. Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018? Rev Gastroenterol Perú. enero de 2018;38(1):54-63.
2. Avances recientes en el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://actagastro.org/avances-recientes-en-el-tratamiento-de-la-infeccion-por-helicobacter-pylori/>
3. Sleisenger Fordtran. Enfermedades Digestivas y Hepáticas: Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento. 10.a ed. Vol. 1. España: elsevier; 2018.
4. Ramos JA, Cheng HC, Valdivia JP. Comparación de prevalencia de infección por Helicobacter pylori en pacientes con dispepsia entre dos instituciones de diferentes estratos socioeconómicos en el periodo 2017-2018. Rev Gastroenterol Perú. 23 de octubre de 2019;39(3):211-4.
5. Guevara Montero, Rosa Grimaneza. Determinantes sociales y prevalencia de helicobacter pylori en población urbana, urbano marginal y rural de Ayacucho. 2023; Disponible en: <https://repositorio.unfv.edu.pe/handle/20.500.13084/6958?show=full>
6. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 8 de agosto de 2022;gutjnl-2022-327745.
7. Manrique-Lemus MN, Rojas-Vilca JL, Valdivia-Roldán MS, Palacios-Guillén AM. Erradicación de Helicobacter pylori con la terapia triple de primera línea, 10 días versus 14 días. Rev Soc Peru Med Interna. 19 de diciembre de 2020;33(4):138-45.
8. Buitrago-Laguado J, Ruiz-Linares C, Otero-Regino WA, Buitrago-Laguado J, Ruiz-Linares C, Otero-Regino WA. Eficacia de la terapia dual para la erradicación de H. pylori en una población colombiana. Acta Medica Colomb. diciembre de 2021;46(4):8-13.
9. Zhu YJ, Zhang Y, Wang TY, Zhao JT, Zhao Z, Zhu JR, et al. High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of Helicobacter pylori infection: a

- systematic review with meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820937115.
10. Hwong-Ruey Leow A, Chang JV, Goh KL. Searching for an optimal therapy for H pylori eradication: High-dose proton-pump inhibitor dual therapy with amoxicillin vs. standard triple therapy for 14 days. *Helicobacter.* octubre de 2020;25(5):e12723.
 11. Zhang Y, Zhu YJ, Zhao Z, Zhao JT, Wang TY, Yang J, et al. Efficacy of modified esomeprazole-amoxicillin dual therapies for Helicobacter pylori infection: an open-label, randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2020;32(5):563-8.
 12. Morilla AM. Epidemiología, diagnóstico y estudio de resistencias de Helicobacter pylori. Tesis Dr [Internet]. 2018; Disponible en: <https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/48477>
 13. Margarita Pizarro R.1, y Arnoldo Riquelme. Erradicación de Helicobacter pylori, consideraciones clínicas según la edad. *Gastroenterol latinoam.* 2019;30(1):18-25.
 14. Jiménez Jiménez G. Helicobacter pylori como patógeno emergente en el ser humano. *Rev Costarric Salud Pública.* junio de 2018;27(1):65-78.
 15. Cervantes-García E. Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2019;63(2):100-9.
 16. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM, et al. IV consenso mexicano sobre Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol México.* 1 de julio de 2018;83(3):325-41.
 17. Abd Rahim MA, Johani FH, Shah SA, Hassan MR, Abdul Manaf MR. 13C-Urea Breath Test Accuracy for Helicobacter pylori Infection in the Asian Population: A Meta-Analysis. *Ann Glob Health.* 24 de julio de 2019;85(1):110.
 18. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de marzo de 2018;3(3):CD012080.

12. ANEXOS

TRATAMIENTO DUAL Y TERAPIA TRIPLE PARA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° DE FICHA :

FECHA :/...../.....

LUGAR :

ENTREVISTADOR :

La presente **ENTREVISTA** tiene como finalidad obtener información que permita estimar el porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia dual y terapia triple. Toda la información que se proporcione será manejada de una manera estrictamente confidencial.

1. INFORMACIÓN GENERAL:

Nombre:

FN:..... Sexo:

Procedencia:.....Teléfono:

2. SOBRE EL CONSUMO DE TABACO, USO PREVIO DE ANTIBIÓTICO Y HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS:

¿Fuma usted, como mínimo un cigarrillo al día? SI () NO ()

¿Consumió algunos de estos antibióticos en el último año?

- Penicilinas (amoxicilina, ampicilina) SI () NO ()

- Macrólidos (azitromicina, claritromicina) SI () NO ()

- Tetraciclinas SI () NO ()

- Quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino) SI () NO ()

- Metronidazol SI () NO ()

HALLAZGO HISTOLÓGICO:

Este dato se obtendrá del informe del examen Anatomopatológico expedido por la institución

Helicobacter pylori una + () dos + () tres + ()

3. SOBRE EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO, EFECTOS ADVERSOS, ADHERENCIA Y EFECTIVIDAD:

TRATAMIENTO ESTABLECIDO POR 14 DIAS:

Terapia Dual ()

Terapia triple ()

EFECTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO:

Dolor abdominal ()

Amargor de boca ()

Diarrea ()

Otros síntomas adversos (rash, náusea, vómito)

.....

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO:

Tomó dosis por 7 días ()

Tomó dosis por 10 días ()

Tomó dosis por 14 días ()

RESULTADO TEST DEL ALIENTO A LAS 4 SEMANAS POST TRATAMIENTO:

Este dato se obtendrá del informe del examen del Test de Aliento con urea (C13) de la historia clínica electrónica.

Negativo () Positivo ()