

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**ASOCIACIÓN ENTRE INFECCIÓN POR *HELICOBACTER***  
***PYLORI* Y CONSUMO DE ALCOHOL**

**AUTORA: LLAJA GARRIDO MARÍA LISBETH**

**ASESOR: AGUILAR MOSQUEIRA ABNER HUMBERTO**

**Trujillo - Perú**

**2020**

## DEDICATORIA

*A Dios, Por su gracia, su fidelidad y su inmenso amor en mi vida, por poner en mi corazón el sueño de ser médico y porque su mano poderosa me ha sostenido en cada momento de mi vida.*

*A mi abuelita, Graciela Montenegro. Este logro es para Ud. Por enseñarnos que el amor, la unión y el esfuerzo constante hacen a las grandes familias realmente valiosas, porque a pesar que ya no estás presente siempre vivirás en nuestro corazón.*

*A mis padres, Gilberto Llaja y Julia Garrido. Por ser los pilares de mi vida que a pesar de todas las dificultades siempre se mantuvieron firmes apoyándome e impulsándome a luchar por mis metas.*

*A mi hermano, Juan Manuel. Por ser el mejor hermano que la vida me dio, quien confió en mi a pesar de mis tropiezos y me brindo su apoyo incondicional.*

## **AGRADECIMIENTOS**

***A Dios.** Gracias porque tu amor y tu fidelidad permanecieron constantes en mi vida y la de mi familia, porque en el momento donde todo parecía perdido Dios nos dio la victoria, gracias Jehová porque en cada paso de mi vida tu gracia y misericordia me han sostenido.*

***A mis padres.** Gracias por enseñarme que con Fe, esfuerzo y perseverancia se pueden ganar grandes batallas, gracias porque fueron ustedes que con su ejemplo de valor y trabajo constante me impulsaron cada día a luchar por mis sueños, porque a pesar de las grandes dificultades que hubo nunca se dieron por vencidos y lucharon hasta el final para ayudarme a cumplir esta meta.*

***A Juan Manuel.** Gracias por ser mi ejemplo a seguir, porque me enseñaste a luchar por mis metas y vencer los miedos, gracias porque me enseñaste a ser disciplinada y perseverante para lograr mis objetivos, por enseñarme que la inteligencia y la humildad van de la mano. Gracias por ser el mejor hermano que pueda tener.*

**LA AUTORA**

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por *Helicobacter pylori* está presente en aproximadamente el 80% de la población general, su relación con el consumo de alcohol no ha sido claramente establecida. **Objetivo:** analizar la asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y consumo de alcohol. **Método:** Estudio de casos y controles en donde se revisaron 236 historias clínicas de pacientes con resultado infección por *H. pylori* mediante biopsia por endoscopía digestiva alta (118 con infección y 118 controles) atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Se calculó el Odds ratio (OR) para el análisis bivariado y se realizó el análisis multivariado mediante regresión logística para el análisis de las variables confusoras. **Resultados:** El consumo de alcohol fue más frecuente en los pacientes sin infección por *H. pylori* (24 vs 14%), significando un factor de protección en el análisis bivariado (OR: 0.50,  $p=0.045$ ); sin embargo, no se mantuvo significativo luego de realizar el análisis multivariado (ORa: 0.51, IC95%: 0.26-1.01,  $p=0.051$ ). **Conclusión:** No existe asociación significativa entre el consumo de alcohol y la infección por *Helicobacter pylori*.

**Palabras clave:** consumo de alcohol, *Helicobacter pylori*, asociación.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Helicobacter pylori* infection is present in approximately 80% of the general population, its relationship with alcohol consumption has not been clearly established. **Objective:** to analyze the association between *Helicobacter pylori* infection and alcohol consumption. **Method:** Case-control study in which 236 medical records of patients with *H. pylori* infection result by biopsy by upper digestive endoscopy (118 with infection and 118 controls) attended in the gastroenterology service at the Hospital Regional Docente de Cajamarca were reviewed. Odds ratio (OR) was calculated for bivariate analysis and multivariate analysis was performed using logistic regression to analyze confounding variables. **Results:** Alcohol consumption was more frequent in patients without *H. pylori* infection (24 vs. 14%), meaning a protection factor in the bivariate analysis (OR: 0.50,  $p=0.045$ ); however, it did not remain significant after performing the multivariate analysis (ORa: 0.51, 95% CI: 0.26-1.01,  $p=0.051$ ). **Conclusion:** There is no significant association between alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection.

**Key words:** alcohol consumption, *Helicobacter pylori*, association.

## **ÍNDICE**

	<b>PAGINA</b>
<b>DEDICATORIA</b>	<b>I</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>II</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IV</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>V</b>
<b>I. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>II. MATERIALES Y METODOS</b>	<b>8</b>
<b>III. RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	<b>18</b>
<b>V. CONCLUSIONES</b>	<b>24</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES</b>	<b>25</b>
<b>VII. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS</b>	<b>26</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	
<b>ANEXO 01: Hoja de recolección de datos</b>	<b>30</b>

# I. INTRODUCCION

## 1.1 MARCO TEORICO

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), representa una de las infecciones más prevalentes en todo el mundo, afecta a más del 50% de la personas a nivel mundial, especialmente a países en vías de desarrollo y con menor nivel socioeconómico (1,2). Las zonas en el mundo más afectadas son África (79,1%), América Latina, el Caribe (63,4%), Asia (54,7%) y con menor grado de marcación Norte América (37,1%) y Oceanía (24,1%) (3). Estas diferencias de prevalencia están asociadas además con las condiciones de higiene, la edad y la raza (4).

*H. pylori* es una bacteria gramnegativa microaerófilo que tiene una configuración en espiral, mide aproximadamente de 3 µm de largo y un diámetro de unas 0,5 micras, se desarrolla e infecta el tracto digestivo adheriéndose a la mucosa estomacal y constituyendo el principal agente etiológico para diferentes trastornos gástricos; entre ellos, gastritis erosiva crónica, úlceras pépticas y cáncer de estómago (5–8). Presenta diversos factores de virulencia, que provocan daño celular, los más característicos son: una proteína efectora codificada por un gen concomitante a la citotoxina A (CagA), también presenta un sistema de secreción tipo IV (T4SS) codificado en la isla de la patogenicidad de las cagA (PAI), citotoxina A vacuolante (VacA),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa (GGT), requisito de alta temperatura A (HtrA, una serina proteasa) y colesterol glicosil-transferasa (CGT). (9,10).

Existen diversos factores de riesgo para contraer la infección por *H. pylori*; juegan un papel fundamental las características socioculturales, hacinamiento, prácticas higiénico dietéticas inadecuadas y deficientes; ausencia de agua potable, presencia de vectores y alimentos contaminados (11). Las vías de transmisión de la bacteria *H. Pylori* más aceptadas según la evidencia de diversos estudios son la oral-oral, por ingesta voluntaria o accidental, por el uso de equipo de endoscopía contaminado, fecal-oral y oro-gástrica (12,13).

La patogénesis promovida por el *H. pylori* se encuentra establecida por la compleja interacción de factores del hospedero, ambientales y bacterianos (14). *Helicobacter pylori* ingresa al organismo del humano por la boca, desciende al tracto digestivo y se traslada a través de sus flagelos y por medio de las adhesinas se adhieren a las células epiteliales gástricas hasta la mucosa que recubre las células epiteliales, potenciado además por los factores de virulencia asociados con la colonización (7,15,16).

Para el diagnóstico de *H. pylori* influyen las condiciones clínicas asociadas a su presencia y las pruebas para el diagnóstico, las cuales se dividen en 2 grupos; las pruebas invasivas y no invasivas, de manera que presentan una alta sensibilidad y especificidad, las pruebas invasivas se caracterizan por realizarse mediante vía endoscópica; análisis histológico, la aplicación del test de ureasa y cultivo microbiológico; métodos no invasivos como el Test del aliento y análisis de PCR en saliva y placa dental (17–20).

El consumo de alcohol es catalogado un problema de salud pública, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016 fallecieron más de 3 millones de personas a inferencia de la ingesta crónica de alcohol. El consumo excesivo constituye un factor de riesgo para enfermedades digestivas, cardiovasculares, infecciones y cánceres (21–23).

En diferentes estudios indican una asociación inversa con la infección de *H. pylori*, haciendo referencia en que la ingesta de alcohol puede presentar efectos perjudiciales, mientras que otros diseños epidemiológicos y cuantitativos, muestran que el alcohol tiene una actuación potente sobre las bacterias, en relación con su concentración y cantidad de ingesta, reduciendo el riesgo de adquirir infección (24,25).

## 1.2 ANTECEDENTES

Qu B et al, (China, 2015); realizaron un estudio de casos y controles para identificar la relación entre la infección por *H. pylori* en sujetos con un alto consumo de alcohol, un promedio de 142 participantes, se dividieron para formar 3 grupos: 59 con ingestión crónica de alcohol e infección por *H. pylori* (grupo A) ,53 con ingesta crónica de alcohol sin infección por *H. pylori* (grupo B); y 30 participantes control (grupo C). Se encontraron menores cantidades de antígenos de *H. pylori* en los pacientes con consumo de alcohol en comparación con quienes no consumían dicha bebida, sin embargo no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (todos  $p > 0,05$ ) (26).

Sánchez J et al, (México, 2013); desarrollaron un estudio de casos y controles para establecer la asociación entre el consumo de alcohol con la infección por *Helicobacter pylori*, se incluyeron 269 pacientes para casos y 269 controles; hallándose que la edad promedio fue de  $45.7 \pm 9$  años en los dos grupos ( $p = 0.99$ ); dentro de los cuales 139 fueron mujeres representando el 51.7% y 130 hombres con un 48.3%; el consumo de alcohol fue de 108 (40.1%) en casos y 85 (31.6%) en controles, además se encontró un  $p = 0.03$ , con un OR 1.45 (IC del 95%, 1.019-2.069). (25).

Kanakala V, et al (2017), con el objetivo de analizar el consumo de alcohol con la infección activa por *H. pylori*, pusieron en marcha un estudio retrospectivo analítico que incluyó a 100 pacientes masculinos con dispepsia (50 bebedores y 50 no bebedores), entre sus resultados muestran que el 61% de pacientes con dispepsia presentó infección por *H. pylori* y esta fue mayor en los no bebedores ( $p=0.008$ ), así mismo el análisis de regresión logística

no mostró asociación positiva entre el consumo de alcohol y *H. pylori*, concluyendo que el consumo de alcohol no incrementó el riesgo de infección por dicha bacteria(27).

Zhang L et al, (Australia, 2010); realizaron una investigación para identificar la asociación entre la infección por *H. pylori* y el consumo de alcohol o hábitos de fumar en pacientes que presentaban dispepsia funcional, se integraron 139 pacientes, encontrándose que la infección por *H. pylori* fue positiva en el 27,3%. El modelo logístico múltiple encontró que el consumo de alcohol (OR = 9.05, IC 95%: 1.05–77.98) y la patología (gastritis activa) (OR = 595.39, IC 95%: 81.43–4353.33) se asociaron con la infección por *H. pylori*. La gastritis activa se asoció con el consumo de alcohol (OR = 2.89, IC 95%: 1.03–8.02), fumar (OR = 2.72, IC 95%: 1.22–6.05) y la edad (OR = 1.03, IC 95%: 1.01–1.06), concluyendo que el consumo de alcohol incrementa las probabilidades de infección por *H. pylori* (28).

### **1.3 JUSTIFICACIÓN**

La infección por *H. pylori* es una de las infecciones humanas más prevalentes a nivel mundial, es la causa fundamental de la enfermedad ulcerosa duodenal y constituye un factor de riesgo para cáncer gástrico, así mismo está influenciada por diversos factores como el bajo nivel socioeconómico, hacinamiento, estilo de vida e inadecuados hábitos nutricionales, y dentro de este último, en algunos estudios las bebidas alcohólicas, han sido relacionadas a mayor susceptibilidad de adquirir la infección. Por ello, resulta relevante constatar esta asociación, de tal manera que se adopten medidas preventivas con realce en la reducción o consumo moderado de dicha

sustancia. Además, se ayudaría a esclarecer los resultados controversiales que existen en la literatura, por lo que esta investigación se propuso determinar si el consumo de alcohol está asociado a infección por *H. pylori* en pacientes del HRDC durante el periodo comprendido entre los meses de noviembre 2019 a enero 2020.

#### **1.4 PROBLEMA**

¿Existe asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y consumo de alcohol en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo noviembre 2019 a enero 2020?

#### **1.5 OBJETIVOS**

##### **OBJETIVO GENERAL**

- Analizar la asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y consumo de alcohol.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar el consumo de alcohol en pacientes con infección por *H. pylori*.
- Determinar el consumo de alcohol en pacientes que no tienen infección por *H. pylori*.
- Determinar las variables intervinientes que influyen en la infección por *H. pylori*.

- Comparar la frecuencia del consumo de alcohol en pacientes con infección por *H. pylori* con aquellos sin la infección.

## 1.6 HIPÓTESIS

**Ho:** No existe asociación entre el consumo de alcohol y la infección por *H. pylori* en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo comprendido entre noviembre 2019 a enero 2020.

**Ha:** Si existe asociación entre el consumo de alcohol y la infección por *H. pylori* en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo comprendido entre noviembre 2019 a enero 2020.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **POBLACIÓN OBJETIVO:** Pacientes atendidos en el área de Gastroenterología, con indicación de video endoscopia digestiva alta.
- **POBLACIÓN ACCESIBLE:** Pacientes atendidos en el área de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre noviembre 2019 a enero 2020 y que cuenten con endoscopia digestiva alta.

### 2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Casos:** Pacientes con Infección por *Helicobacter pylori* diagnosticados mediante endoscopia digestiva gástrica y biopsia de ambos sexos, mayores de 18 años y con historia clínica completa.
- **Controles:** Pacientes con endoscopia digestiva gástrica y biopsia negativa para infección por *Helicobacter pylori* de ambos sexos, mayores de 18 años y con historia clínica completa.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con antecedentes de cirugía gástrica, datos incompletos en la base de datos, con inmunosupresión (pacientes con VIH), neoplasias malignas o cirrosis.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo para erradicar *H. pylori*.

## 2.3 MUESTRA

- **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Pacientes atendidos en el área de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre noviembre 2019 a enero 2020 y que cuente con endoscopia digestiva alta.

- **UNIDAD DE MUESTREO**

Historia clínica de cada Paciente atendido en consultorio externo del área de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre noviembre 2019 a enero 2020 y que cuente con endoscopia digestiva alta.

- **TAMAÑO MUESTRAL**

Para el cálculo del tamaño adecuado, se utilizó la fórmula para estudios de casos y controles:

$$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}}\sqrt{2pq} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1q_1 + p_2q_2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

**Donde:**

$p_1$ : Proporción de expuestos en los casos: 40,1%

$p_2$ : Proporción de expuestos en los controles: 31,6%

$w$ : Odds ratio a estudiar = 1 (según estudio previo de Sánchez-Cuén)

$\alpha$ : Fiabilidad de cometer error tipo I (95% = 1,96)

$\beta$ : Fiabilidad de cometer error tipo II (80% = 0,84)

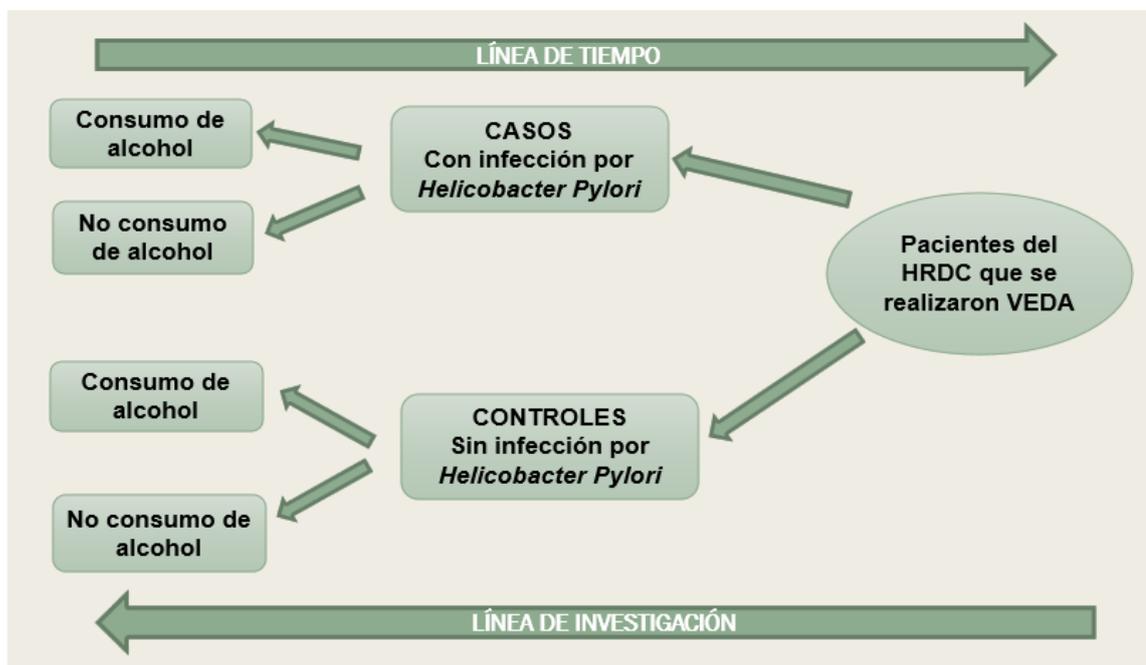
$Z$ : Valor de la distribución normal asociada a algún tipo de error

Reemplazando en la fórmula se obtiene:

- Casos = 118
- Controles = 118

## 2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de tipo observacional analítico de casos y controles.



**VEDA:** Video endoscopía digestiva alta.

## 2.5 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
<b>Infección por <i>Helicobacter pylori</i></b>	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si No
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>				
<b>Consumo de alcohol</b>	Cualitativa	Nominal	Cuestionario	Si No
<b>Covariables Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Masculino Femenino
<b>Edad</b>	Cuantitativa	De razón	Historia Clínica	Años
<b>Procedencia</b>	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Rural Urbano
<b>Tabaquismo</b>	Cualitativa	Nominal	Cuestionario	Si No
<b>Grado de instrucción</b>	Cualitativa	Ordinal	Historia clínica	Analfabeto Primaria Secundaria Superior

### DEFINICIONES OPERACIONALES

- **Infección por *Helicobacter pylori*:** Corresponde a los pacientes con diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, por medio de un estudio anatomopatológico de mucosa gástrica obtenido mediante biopsia, durante la endoscopia (29).
- **Consumo de alcohol:** Se aplicó el test de AUDIT, en donde quienes obtuvieron puntaje para ser catalogados como “sin problemas” fueron considerados como negativo para alcohol, englobando a las otras 2 categorías como positivo para consumo de alcohol (30):

- **Sin problemas:** Hombres 0-7, mujeres 0-5 puntos
  - **Bebedor de riesgo:** Hombres 8-12, mujeres 6-12 puntos.
  - **Consumo perjudicial y probable dependencia alcohólica:** hombres 13-40, mujeres 13-40 puntos
- **Tabaquismo:**
    - **No consumo:** No consumo de cigarrillos en su vida.
    - **Antecedente de consumo:** Pacientes que fumaban, pero que no habían consumido cigarrillos en el último año antes de ingresar al estudio.
    - **Consumo actual:** Pacientes que fuman al menos 1 cigarrillo por día en el último año antes de ingresar al estudio.

## 2.6 PROCEDIMIENTO

- 1 El proyecto fue previamente aprobado en dirección de escuela de la facultad de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.
- 2 Se obtuvieron los permisos correspondientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca, quienes autorizaron el acceso a la base de datos.
- 3 Se verificó el resultado de las pruebas diagnósticas realizadas para infección de *H. pylori* para decidir al grupo de estudio correspondiente.
- 4 Se procedió a la captación de información de las historias clínicas de aquellos pacientes que fueron atendidos en consultorio externo de Gastroenterología; teniendo en cuenta los criterios establecidos.
- 5 Los pacientes de ambos grupos fueron pareados por edad y sexo.
- 6 Seguidamente se hizo la repartición de las historias clínicas por medio de muestreo no probabilístico, según el grupo al cual pertenecía.

7 Se recolectaron los datos correspondientes a las variables del estudio tanto de la historia clínica de los pacientes y de la encuesta realizada, dicha información se encuentra en la hoja de recolección de datos. (ANEXO 1).

## 2.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**Estadística descriptiva:** se utilizó promedios, frecuencia y tablas de doble entrada.

**Estadística analítica:** se utilizó el programa SPSS versión 25. La prueba T de Student se utilizó para comparar los promedios de las edades de cada grupo. La prueba Chi cuadrado de Pearson se utilizó para analizar las variables cualitativas. La asociación se midió mediante la obtención del Odds ratio (significativo si  $p < 0.05$ ), posterior a ello se realizó el análisis multivariado utilizando regresión logística.

## 2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización de la investigación se desarrolló teniendo en cuenta la ética médica en la recolección y análisis de datos, respetando los principios éticos de resguardar la intimidad y la confidencialidad del paciente; establecidos por la declaración de Helsinki II en el punto 24 de la 64° Asamblea General en Fortaleza, Brasil de Octubre del 2013 y también por la Ley General de Salud N°26842 en el artículo 25 (31,32)

Se tomó las precauciones necesarias para mantener en estricta reserva los nombres de los pacientes y la información que se encuentre de la respectiva Historia Clínica. Además, se consideró el artículo 48 del Código de Ética del Colegio Médico del Perú el cual determina que la información proveniente de

la investigación se presentará independientemente de los resultados, sin incurrir en falsificación ni plagio (33).

### III. RESULTADOS

En la tabla 1 se presenta el análisis bivariado de las características generales, la edad fue similar en el grupo con *Hp* (47.3 años) como en quienes no tenían dicha infección (48.1 años). La mayoría de pacientes eran del sexo femenino, en los pacientes con *Hp* la frecuencia fue del 64% y en quienes no tuvieron *Hp* fue del 65% ( $p=0.892$ ). La frecuencia de analfabetismo fue mayor en los pacientes sin *Hp* (11 vs 5%), sin embargo, el grado de instrucción no presentó asociación a la presencia de *Hp* ( $p=0.334$ ). La procedencia rural fue mayor en los pacientes con *Hp* que en quienes no tenían infección (52 vs 40%, respectivamente), pero no presentó asociación significativa ( $p=0.109$ ). El tabaquismo, aunque fue más frecuente en los pacientes con *Hp* (20 vs 16%), no presentó asociación ( $p=0.064$ ). Finalmente, el consumo de alcohol se presentó en el 16% de los pacientes con *Hp* y en el 28% de quienes no tenían *Hp* (OR: 0.50,  $p=0.045$ ).

La tabla 2 muestra el modelo multivariado de regresión logística construido con las variables: consumo de alcohol (Si), procedencia (rural) y tabaquismo (Si), en donde tanto el consumo de alcohol (OR a: 0.51,  $p=0.051$ ), procedencia rural (ORa: 1.51,  $p=0.130$ ) y tabaquismo (ORa: 1.42,  $p=0.346$ ) no resultaron asociadas a infección por *Helicobacter pylori*.

**Tabla 1.** Análisis bivariado de las características de los pacientes incluidos en el estudio según la presencia de infección por *Helicobacter pylori*.

	<i>Helicobacter pylori</i>		OR [IC95%]	Valor P
	Si 118 (%)	No 118 (%)		
<b>Edad (años)</b>	47.3 ± 18.1	48.1 ± 17.9	No aplica	0.751*
<b>Sexo</b>				
Femenino	76 (64%)	77 (65%)	0.96 [0.56-1.64]	0.892
Masculino	42 (36%)	41 (35%)		
<b>Grado de instrucción</b>				
Analfabeto	13 (11%)	6 (5%)		
Primaria	29 (25%)	26 (22%)	No aplica	0.334**
Secundaria	43 (36%)	50 (42%)		
Superior	33 (28%)	36 (31%)		
<b>Procedencia</b>				
Rural	52 (44%)	40 (34%)	1.54 [0.91-2.60]	0.109
Urbano	66 (56%)	78 (66%)		
<b>Tabaquismo</b>				
Si	20 (17%)	16 (14%)	1.30 [0.64-2.66]	0.469
No	98 (83%)	102 (86%)		
<b>Consumo de alcohol</b>				
Si	16 (14%)	28 (24%)	0.50 [0.26-0.99]	0.001
No	102 (86%)	90 (76%)		

La edad se muestra en promedio ± desviación estándar.

\*T de student para muestras independientes.

\*\*Test Chi-cuadrado de independencia.

**Fuente:** Servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

**Tabla 2.** Análisis multivariado de los factores asociados a infección por *Helicobacter pylori*.

	Valor p	ORa	IC 95%
<b>Consumo de alcohol</b>	0.051	0.51	0.26 – 1.01
<b>Procedencia rural</b>	0.130	1.51	0.89 – 2.57
<b>Tabaquismo</b>	0.346	1.42	0.68 – 2.94

**ORa:** Odds ratio ajustado.

Modelo de regresión logística construido con las variables consumo de alcohol (Si), procedencia (rural) y tabaquismo (Si).

**Fuente:** Servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

## IV. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y consumo de alcohol en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el período comprendido entre noviembre 2019 a enero 2020, ya que la infección por esta bacteria es común entre las personas así mismo el consumo de alcohol como problema de salud pública también guarda una alta frecuencia entre la población (1,23). Es así, que al ser dos problemas de alta frecuencia se han llevado a cabo investigaciones que han relacionado tanto positiva como negativamente ambas variables, ante esta realidad se creyó necesaria la realización de esta investigación para ahondar más sobre ambas entidades y aumentar la literatura que ayude a esclarecer la asociación entre el consumo de alcohol y la presencia de *H. pylori*.

Dentro de las características generales (Tabla 1), el promedio de edad de los pacientes en ambos grupos fue similar ( $p=0.751$ ). Aunque este detalle es poco estudiado o discutido en los estudios de referencia, la edad puede influenciar en la aparición o desaparición de la infección por *H. pylori*. En el estudio liderado por Qu B, et al (2015), no existió una diferencia significativa en cuanto a la edad y la presencia de *H. pylori* ( $p>0.05$ )(26), de igual forma Kanakala V, et al (2017) no demostró que exista mayor predilección del *H. pylori* en relación a la edad (27); sin embargo, estudios como el de Zhang L, et al, aunque la asociación encontrada era baja (OR: 1.03,  $p<0.05$ ) (28), demuestra que este resultado es variable. De momento, la explicación al respecto solo es especulativa puesto que no se comprende exactamente el comportamiento de dicha infección con la edad, estudios previos han indicado que *H. pylori* se presenta con mayor

frecuencia en adultos jóvenes y con menos frecuencia en los ancianos debido a que pudo haber sido eliminado en el paso de los años y con el consumo de medicamentos (34). Confirmado o no, en esta investigación queda claro que la edad no supone un factor que logre intervenir de forma significativa en los resultados.

En general la mayoría de los pacientes era del sexo femenino, el 64% de los pacientes con *H. pylori* eran mujeres y de manera similar el 65% de los pacientes sin *H. pylori* eran mujeres, por lo que se infiere que la distribución del sexo es homogénea en ambos grupos ( $p=0.892$ ). Zamani M, et al (2018), llevó a cabo una revisión sistemática en la cual concluye que la prevalencia de *H. pylori* no muestra diferencia entre hombre y mujeres(35), pese a ello, en este estudio se decidió optar por el pareamiento debido a que otros estudios indican que el sexo tiene cierta influencia sobre la presencia de la bacteria *H. pylori*, a favor de las mujeres en donde la oxitocina reduciría la tasa de evacuación gástrica predisponiendo a la persistencia de la colonización por *H. pylori*(36).

Los factores socioeconómicos como la pobreza, el sistema sanitario, grado de instrucción y procedencia han sido ampliamente vinculados con la presencia de *H. pylori*, básicamente todos comparten un sistema insalubre y de bajo nivel cultural que conlleva a malas prácticas saludables que incluyen falta de aseo tanto en la preparación como en el consumo de alimentos, punto clave para la infección por *H. pylori* (27,28,34). En este trabajo, la procedencia urbana, aunque fue la más frecuente en ambos grupos (56 vs 66%), no incrementó de forma significativa las posibilidades de infección por *H. pylori*; esto puede ser debido a que las personas de zonas no rurales tienen mayor cuidado en la higiene y conservación de los alimentos.

La diferencia de resultados en los diferentes estudios en las variables como edad, género y procedencia podría tener relación con las diversas condiciones entre los países (nivel socioeconómico, variabilidad biológica, etc.); además en los diferentes trabajos científicos suelen tener dificultades en la adecuada medición de variables.

En relación al tabaquismo la mayoría indicó que no fumaba, y aunque la frecuencia de fumadores fue ligeramente mayor en quienes presentaron positivo para la infección por *H. pylori* (17 vs 14%), esta diferencia no fue significativa ( $p=0.469$ ), y permaneció así al realizar el análisis multivariado (0.346). Al respecto, Zhu Y, expone que fumar entre 11 a 20 cigarrillos/día expone a la persona a un 19% más riesgo de infección por *H. pylori*, aunque dicho resultado no fue significativo luego de ajustar variables de confusión (0.722) (34). De forma similar, Kouitcheu M, et al (2018) también encontraron una mayor proporción de pacientes con *H. pylori* que fumaban (16 vs 11%), pero que no logró demostrar un riesgo significativo (OR: 0.92,  $p=0.84$ ) (37). Esta concordancia ha sido relacionada con el incremento de la acidez gástrica que ocurre cuando una persona fuma tabaco, lo cual funcionaría como mecanismo de barrera frente a diferentes bacterias, dentro de ellas el *H. pylori*; sin embargo, se necesitan más estudios al respecto para inferir que el tabaco no incrementa el riesgo de infección por *H. pylori*. Por el contrario, existen diversos estudios que mencionan que la nicotina puede alterar el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, la secreción de moco y la secreción del factor de crecimiento epidérmico que pueden facilitar la colonización después de la exposición al organismo (Endoh y Leung, 1994). Esto nos lleva a inferir que el resultado puede deberse a factores

de confusión, principalmente los relacionados con la clase socioeconómica, el grado de instrucción y las condiciones sanitarias.

Los resultados de esta investigación indicaron que 44 (38%) consumieron alcohol, evidenciándose mayor proporción en los pacientes sin infección por *H. pylori* (14 vs 24%) arrojando un resultado protector en cuanto al consumo de alcohol y dicha infección (OR: 0.5,  $p=0.045$ ), sin embargo, luego de analizar los factores de intervención esta asociación fue desestimada ( $p=0.051$ ). En concordancia, Alebie G, et al (2016), que tuvo el mismo objetivo que el de este trabajo, informó que el alcohol ejercía efecto protector no significativo en relación a la infección por *H. pylori*, disminuyéndolo en 0.4 veces (OR:0.78,  $p=0.606$ ) (39). Amaral O, et al (2017), muestra resultados similares al reportar un menor riesgo de infección por *H. pylori* en bebedores de alcohol (OR: 0.65), aunque cabe señalar que dicha asociación no fue significativa ( $p=0.2$ ) (40). Solo la investigación de Liu S, et al (2015), que reúne los resultados de 12 estudios entre 1999 y 2011, concluye que el alcohol es un factor protector significativo de infección por *H. pylori* (OR:0.78, IC95%: 0.69-0.89,  $p=0.001$ ) (24).

Tres mecanismos pueden explicar la relación negativa entre estas 2 variables. Primero: el alcohol puede ejercer un efecto antibacteriano contra nuevas infecciones. En segundo lugar, el alcohol puede ser bactericida contra la infección existente por *H. pylori* (Ogihara et al, 2000), tercero: algunas bebidas alcohólicas estimulan la secreción de ácido gástrico, lo que puede erradicar *H. pylori* al reducir el pH en el estómago (Bujanda, 2000).

En contraste, otros autores han identificado al alcohol como un potencial factor para la colonización por *H. pylori*, es así que Zhu Y (34), Sánchez M (25) y Zhang

L (28), hallaron una mayor frecuencia de *H. pylori* positivo en los bebedores en comparación con no bebedores, aunque sus resultados no fueron significativos en el análisis bivariado o multivariado. Se postula que el consumo de alcohol facilita la infección por *H. pylori* al dañar la mucosa gástrica. Sin embargo, otros mecanismos pueden estar involucrados en el efecto sinérgico, incluida la adherencia bacteriana y los factores del huésped.

Como podemos observar en la literatura existe información controversial, si bien existe evidencia que las bebidas alcohólicas pueden inhibir el crecimiento de *H. pylori* en estudios *in vitro*, y que dicho efecto se potencia por el bajo pH que existe en el estómago, este efecto ha sido probado en su mayoría con los vinos (41).

Los efectos antimicrobianos de las bebidas alcohólicas pueden ser opacados por los efectos sistémicos adversos del alcohol en el sistema inmune y sobre las enfermedades cardiovasculares cuando el consumo es más alto (42). En esta investigación, aunque se muestra un efecto protector, este dato debe ser tomado con cuidado ya que en el análisis multivariado de este no fue significativo, por lo que no se puede concluir en el efecto protector del alcohol frente a la infección por *helicobacter pylori*.

En cuanto a las limitaciones, la metodología retrospectiva, aunque acorta el tiempo de seguimiento, puede obviar algunos datos; esto es común en este tipo de estudios pues las historias clínicas no están preparadas, ni contienen toda la información que uno desearía. Otro punto resaltante es el llenado de las encuestas, en donde siempre cabe una posibilidad de un mal llenado por mala comprensión lectora o el no ser respondido de forma totalmente cierta, sin embargo, el recuerdo de la ingesta de alcohol ha demostrado ser

satisfactoriamente reproducible y válido en otras investigaciones. Finalmente, no se logró incluir la cantidad de la bebida en gramos, ni el consumo diario o la diferencia entre bebedor crónico, actual o que abandonó la bebida debido a la característica de la encuesta elegida para esta investigación.

## V. CONCLUSIONES

- No existe asociación significativa entre el consumo de alcohol y la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el período noviembre 2019 a enero 2020.
- El 14% de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* había consumido alcohol.
- El 24% de los pacientes sin infección por *Helicobacter pylori* había consumido alcohol.
- El sexo, grado de instrucción, procedencia y tabaquismo no influyeron en la infección por *Helicobacter pylori*.

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda la inclusión de variables como la cantidad, tipo y tiempo del consumo de alcohol, así como la diferenciación de ex bebedor, bebedor actual o bebedor crónico para realizar un análisis diferenciado.
- Se recomienda la inclusión de los factores socioeconómicos y de salubridad.
- Se recomienda la inclusión de mayor número de participantes y en otras regiones del país.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. Development of Helicobacter pylori treatment: How do we manage antimicrobial resistance? World J Gastroenterol. 2019;25(16):1907-12.
2. Yu Y, Cai J, Song Z, Wang J, Wu L. Association of Helicobacter pylori infection with metabolic syndrome in aged Chinese females. Exp Ther Med. 2019;17(8):4403-8.
3. Otero R W, Gómez Z M, Otero P L, Trespalacios R A. Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018? Rev Gastroenterol Perú. 2018;38(1):54-63.
4. Da Costa D, Guidotti F, Cabello N, Trigo F, Contreras C, Vergara F, et al. Disminución en la frecuencia de infección por Helicobacter pylori en endoscopías digestivas altas. Rev Médica Chile. 2018;146(5):555-61.
5. Dudley J, Wieczorek T, Selig M, Cheung H, Shen J, Odze R, et al. Clinicopathological characteristics of invasive gastric Helicobacter pylori. Hum Pathol. 2017; 61:19-25.
6. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierhinteanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. J Med Life. 2017;10(2):112-7.
7. Otero W, Vallejo M, Torres M, Pardo R, Sabbagh L. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en adultos. Rev Col Gastroenterol. 2015; 30(1): 17-33
8. Suárez M. Helicobacter pylori: una bacteria a considerar en pediatría de atención primaria. [Internet]. aepap.org. 2018 [citado 6 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos>
9. Scouras D, Teutmeyer N, Wessler S. Activity and Functional Importance of Helicobacter pylori Virulence Factors. Adv Exp Med Biol. 2019 48(4):38-9
10. Backert S, Blaser MJ. The Role of CagA in the Gastric Biology of Helicobacter pylori. Cancer Res. 2016;76(14):4028-31.

11. Escobar A, Bayona M. *Helicobacter pylori*: vías de transmisión. 2018;39(1): 12-9.
  12. Gisbert J, Molina J. Tratamiento actual de la infección por *Helicobacter pylori*. *Medicina Clínica*. 2017;148(1):20-22.
  13. Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *J Adv Res*. 2015;8(4):539-47.
  14. González L, Rodríguez B. Patogénesis de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev cubana med* 2011; 50(4): 441-52.
  15. Cervantes E. *Helicobacter pylori*: Mecanismos de patogenicidad. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2016; 63 (2): 100-9
  16. Fagonee S, Pellicano R. *Helicobacter pylori*: molecular basis for colonization and survival in gastric environment and resistance to antibiotics. A short review. *Infect Dis Lond Engl*. 2019;51(6):399-408.
  17. Frías S, Otero W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. *Rev Gastroenterol Perú*. 2017;37(3):246-53.
  18. Mégraud F, Floch P, Labenz J, Lehours P. Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016;21 Suppl 1:8-13.
  19. Formento Torres MT, Hernández Torres A, Martínez Lozano A. *Helicobacter pylori*. *Offarm*. 2004; 23(11): 104-7.
  20. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter Pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(25): 429-36.
  21. Sarasa R, Sordo L, Molist G, Hoyos J, Guitart A, Barrio G. Principales daños sanitarios y sociales relacionados con el consumo de alcohol. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2014; 88(4): 489-491.
  22. Organización Mundial de la salud. El consumo nocivo de alcohol mata a más de 3 millones de personas al año, en su mayoría hombres [Internet]. 2018 [citado 24 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/21-09-2018-harmful-use-of-alcohol-kills-more-than-3-million-people-each-year--most-of-them-men>
-

23. Nuevo informe sobre la situación mundial del alcohol y la salud 2018 [Internet]. [citado 24 de mayo de 2019]. Disponible en: [http://www.infocop.es/view\\_article.asp?id=7690](http://www.infocop.es/view_article.asp?id=7690)
  24. Liu S, Han X, Sun J, Chen G, Zhou X, et al. Alcohol intake and Helicobacter pylori infection: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Infect Dis Lond Engl*. 2016;48(4):303-9.
  25. Sánchez J, Irineo A, Bernal G, Peraza F. Infección por Helicobacter pylori y su asociación con el consumo de alcohol. Estudio de casos y controles. *Rev Gastroenterol México*. 2013;78(3):144-50.
  26. Qu B, Su J, Wang Z, Wang Y, Han X, Wang H, et al. Effect of H. pylori Infection on Cytokine Profiles and Oxidative Balance in Subjects with Chronic Alcohol Ingestion. *PloS One*. 2015;10(6):e0129352.
  27. Kanakala V, Thomas J, Vijayaraghavan S. Alcohol Consumption and Active Helicobacter Pylori Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 15(1); e18.
  28. Zhang L, Eslick GD, Xia HH-X, Wu C, Phung N, Talley NJ. Relationship between alcohol consumption and active Helicobacter pylori infection. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2010;45(1):89-94.
  29. Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, Bufadel ME, González R, et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico: Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. *Revista médica de Chile*. 2014;142(9):1181-92.
  30. Alvarez S, Gallego P. Papel del test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) para la detección de consumo excesivo de alcohol. *MEdifarm*. 2011;11(9): 553-7.
  31. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos –64ª Asamblea General. 2013.
  32. Congreso de la República del Perú. Ley general de salud. D.S.No 007-98-SA Perú; 2013.
-

34. Ortiz Cabanillas P. Acerca del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú: fundamentos teóricos. *Acta Médica Peru.* enero de 2008;25(1):46-7.
35. Zhu Y, Zhou X, Wu J, Su J, Zhang G. Risk Factors and Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Persistent High Incidence Area of Gastric Carcinoma in Yangzhong City. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 481365.
36. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller W, Alizadeh R, Shokri J. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(7): 868-76.
37. Welch M, Margolis K, Li Z, Gershon M. Oxytocin regulates gastrointestinal motility, inflammation, macromolecular permeability, and mucosal maintenance in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014; 307(8): G848-62.
38. Kouitcheu L, Noundieu M, Leundji H. Potential risk factors and prevalence of Helicobacter pylori infection among adult patients with dyspepsia symptoms in Cameroon. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 278.
39. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1149: 17-33.
40. Alebie G, Kaba D. Prevalence of helicobacter pylori infection and associated factors among gastritis students in Jijiga University, jijiga, somali regional state of Ethiopia. *J Bacteriol Mycol Open Access.* 2016; 3(3): 234-9.
41. Amaral O, Fernandes I, Veiga N, Pereira C, Chaves C, Nelas P, et al. Living Conditions and Helicobacter pylori in Adults. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 9082716.
42. Biagi M, Miraldi E, Figura N, Giachetti D. Antiradical activity and in vitro inhibition of Helicobacter pylori by Italian red wines. *Nat Prod Commun.* 2009; 4(2): 255-60.
43. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Alcohol Consumption and Mortality From Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Stud Alcohol Drugs.* 2017; 78(3): 375-86.

# ANEXOS

## ANEXO 01

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### "CONSUMO DE ALCOHOL COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*"

##### I. Datos generales:

- Número de Historia Clínica: \_\_\_\_\_

- Edad \_\_\_\_\_ años

- Sexo: (M) (F)

- Procedencia: (Urbano) (Rural)

- Grado de instrucción: \_\_\_\_\_

- Consumo de tabaco:

**No consumo:** No consumo de cigarrillos en su vida. ( )

**Antecedente de consumo:** Fumaba, pero que no ha consumido cigarrillos en el último año (✓)

**Consumo actual:** Fuman al menos 1 cigarrillo por día (✓)

##### II. Variables Exposición:

###### Consumo de Alcohol (TEST DE AUDIT)

- **SIN PROBLEMAS:** ~~hombres 0-7, mujeres 0-5 puntos.~~
- **BEBEDOR DE RIESGO:** ~~hombres 8-12, mujeres 6-12 puntos.~~
- **CONSUMO PERJUDICIAL Y PROBABLE DEPENDENCIA ALCOHÓLICA:** ~~hombres 15-40, mujeres 13-40 puntos.~~

##### III. Resultado:

Infección por ~~Helicobacter Pylori~~ SI (✓) NO ( )

Hallazgo endoscópico: \_\_\_\_\_

## TEST DE AUDIT

PREGUNTAS	0	1	2	3	4	PUNTOS
1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica? Por ej: Cerveza, Vino, u otras.	Nunca Pase a la N° 9	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 más veces a la semana	4 o más veces a la semana	
2. ¿Cuántas unidades estándar de bebidas alcohólicas suele beber en un día de consumo normal?	1 o 2	3 o 4	5 o 6	De 7 a 9	10 o más	
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que esperaba de usted porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario	

<p>6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?</p>	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario.	
<p>7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido recordimientos o sentimiento de culpa después de haber bebido?</p>	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario.	
<p>8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año, no ha podido recordar lo que sucedió la anterior porque había bebido?</p>	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario.	
<p>9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?</p>	No		Sí, pero no en el curso del último año.		Sí, el último año.	
<p>10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?</p>			Sí, pero no en el curso del último año.		Sí, el último año.	

6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en avunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario.	
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido recordamientos o sentimiento de culpa después de haber bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario.	
8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año, no ha podido recordar lo que sucedió la anterior porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario.	
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?	No		Sí, pero no en el curso del último año.		Sí, el último año.	
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?			Sí, pero no en el curso del último año.		Sí, el último año.	

TOTAL	
-------	--