

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



**Proyecto de Investigación para obtener el título de Segunda
Especialidad Profesional de Médico Especialista en
GASTROENTEROLOGÍA**

Modalidad: Residencia Médico

**EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CUÁDRUPLE COMPARADA CON
LA TRIPLE EN EL TRATAMIENTO DE *Helicobacter pylori***

AUTOR:

JOEL CRISTIAN MALCA ATOCHE

ASESOR (a):

Dra. LIDA CASTILLO NÚÑEZ

TRUJILLO – PERÚ

2020

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. GENERALIDADES:

1. TÍTULO DEL PROYECTO:

Efectividad de la terapia cuádruple comparada con la triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori*

2. EQUIPO INVESTIGADOR:

AUTOR:

Dr. Malca Atoche Joel Cristian

Residente de 3er año de la Especialidad de Gastroenterología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ASESOR (a):

Dra. Lida Castillo Núñez.

Docente de la Especialidad de Gastroenterología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

3.1. DE ACUERDO A LA ORIENTACIÓN: Aplicada

3.2. DE ACUERDO A LA TÉCNICA DE CONTRASTACIÓN: Experimental

4. ÁREA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades infecciosas.

5. UNIDAD ACADÉMICA:

Facultad de Medicina Humana. Unidad de Segunda Especialización.

6. INSTITUCIÓN Y LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO:

5.1. Institución:

- Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”

5.2. Localidad:

- Distrito de La Esperanza, Provincia de Trujillo, Departamento de La Libertad

7. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO:

- Fecha de Inicio: 01 Mayo 2020.
- Fecha de Terminación: 30 Abril 2021.

II. PLAN DE INVESTIGACION

RESUMEN:

Este estudio evalúa la efectividad de la terapia cuádruple comparada con la triple estándar para el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en pacientes del servicio de gastroenterología del Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”.

El objetivo de este proyecto es optimizar el tratamiento de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*, aplicada a nuestra realidad, ya que actualmente recomiendan orientar las terapias según las tasas de resistencia local y la exposición previa a ciertos antibióticos, lo cual es poco conocido e investigado en nuestro país, teniendo por ello que dar terapias adaptadas de otras realidades llevando, en muchos casos, a fracasos en nuestros tratamientos de primera línea.

En este ensayo clínico proponemos un esquema de tratamiento cuádruple basado en bismuto como terapia de primera línea, para ello se trabajará con dos grupos, de 100 pacientes cada uno a los cuales se le asignará un tipo de tratamiento (triple y cuádruple respectivamente), luego de 30 días de finalizada la terapia se verificará la erradicación a través de un test de aliento, y para comparar la tasa de erradicación entre ambos grupos se aplicará la prueba z, de donde se espera que la terapia cuádruple obtenga mejores resultados.

1. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) un microorganismo colonizador de la mucosa gástrica, cuyas tasas de infección varían según la región geográfica. Se estima que la prevalencia mundial es del 50%, en el Perú es incluso más alta llegando al 70% en Lima, no se dispone de data con respecto a su prevalencia en Trujillo y específicamente en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta^{1,2,3}.

Aunque la mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas, la infección se ha relacionado directamente con gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica, cáncer gástrico, anemia por deficiencia de hierro, etc⁴.

Durante los últimos años diversos consensos, metaanálisis y ensayos clínicos, se han centrado principalmente en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, sin definir con exactitud cual debería ser la terapia de primera línea, ya que esto depende de

muchos factores individuales, entre ellos, la resistencia local a los antibióticos, la exposición previa, efectos adversos; pudiendo variar no sólo entre países, sino también entre regiones de un mismo país^{5,6}. Entre los más importantes tenemos:

Luther J et al, 2010⁷, llevaron a cabo un metaanálisis, que incluyeron a 9 ensayos clínicos, reuniendo a un total de 1.679 pacientes, de los cuales 849 recibieron la terapia triple (inhibidor de bomba de protones, claritromicina y amoxicilina) y 830 recibieron terapia cuádruple (inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol), utilizando un modelo de efectos aleatorios como el de Mantel-Haenszel, se encontró que la terapia cuádruple logró una tasa de erradicación en el 78.3% de los pacientes, mientras que la terapia triple del 77.0% (razón de riesgo (RR) = 1.002, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.936-1.073), teniendo por lo tanto, tasas de erradicación similares.

Malfertheiner P et al, 2011⁸, realizaron un ensayo clínico multicéntrico, que incluyó a 39 hospitales europeos, comparando la seguridad y eficacia de la cuádruple terapia basada en bismuto versus la terapia triple en adultos con infección por *H. pylori*, reunieron una población de 440, utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para variables categóricas, se encontró que el 80% erradicaron (174 de 218 participantes) en el grupo de terapia cuádruple versus 55% (123 de 222) en el grupo de terapia estándar. Ambos tratamientos se consideraron seguros con respecto a su uso. Este estudio recomienda la terapia cuádruple como tratamiento de primera línea para infección por *H. pylori*.

Venerito M et al, 2013⁹, llevaron a cabo un metaanálisis, que incluyeron a 12 ensayos clínicos, reuniendo a un total de 2531 pacientes, de los cuales 1269 recibieron la triple terapia y 1262 recibieron terapia cuádruple, Se calculó un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) utilizando un modelo de efectos fijos y un modelo de efectos aleatorios; y se encontró que la terapia cuádruple logró la erradicación en el 77.6% de los pacientes, mientras que la terapia triple logró una tasa de erradicación del 68.9% (diferencia de riesgo (RD) = 0,06, IC del 95%: -0,01 / 0,13). En el análisis de subgrupos para la duración del tratamiento, la terapia cuádruple de 10 días fue más efectivo que la triple de 7 días (RD = 0.25, IC 95%:

0.18 / 0.32). La resistencia a la claritromicina afectó significativamente la eficacia de la terapia triple (RD = 0,75; IC del 95%: 0,63 / 0,87), mientras que la eficacia de la terapia cuádruple no se vio afectada por la resistencia a metronidazol (RD = 0,09; IC del 95%: -0,06 / 0,25).

Liou JM et al, 2016¹⁰, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, que incluyó a 1620 pacientes que fueron asignados aleatoriamente en tres grupos de tratamiento: terapia cuádruple de bismuto (inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol), terapia concomitante (terapia triple + bismuto) y terapia triple (inhibidor de bomba de protones, claritromicina y amoxicilina). Las frecuencias de erradicación fueron 90.4% (488/540 [IC 95% 87 · 6-92 · 6]) para la terapia cuádruple de bismuto de 10 días, 85.9% (464/540 [82 · 7-88 · 6]) para la terapia concomitante de 10 días y 83.7% (452/540 [80 · 4-86 · 6]) para la triple terapia de 14 días. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para analizar las variables categóricas, de ello se concluye que la cuádruple terapia de bismuto es preferible a la terapia triple de 14 días.

Gómez-Rodríguez et al, 2017¹¹, realizaron un estudio prospectivo, intervencional, unicéntrico, en pacientes con infección confirmada por *H. pylori* y síntomas gastrointestinales del tracto superior. Reunieron un total de 58 pacientes (41 naive y 17 que habían recibido tratamiento previo) los cuales fueron tratados con Pylera® (cápsula tres en uno de subcitrato de bismuto, metronidazol y tetraciclina) cada 6 horas, más omeprazol cada 12 horas, por 10 días. Empleando el estadístico de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher, la tasa de erradicación fue del 97,6%, como tratamiento de primera línea y del 82,3% en pacientes con tratamiento previo, después de 28 días de finalizar el tratamiento.

Salmanroghani H et al, 2018¹², realizaron un ensayo clínico aleatorizado y abierto que incluyó a 228 pacientes con infección por *H.pylori* y úlcera duodenal sin antecedentes de tratamiento con *H.pylori*. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. El grupo de amoxicilina recibió 500 mg de metronidazol, subcitrato de bismuto 240 mg y 1000 mg de amoxicilina, tres veces al día, más 20 mg de omeprazol dos veces al día, durante 14 días. El grupo de

tetraciclina recibió 500 mg de metronidazol tres veces al día; subcitrate de bismuto 240 mg y tetraciclina 500 mg, ambos cuatro veces al día; y omeprazol 20 mg dos veces al día, durante 14 días. Se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado y exacta de Fisher para comparar las variables categóricas entre los dos grupos, y se encontró que la tasa de erradicación fue mayor con el régimen con amoxicilina que con el régimen con tetraciclina: 95.51% (intervalo de confianza del 95%, 91.5% -99.3%) vs. 83.8% (IC 95%, 76.7% -90.8%). Las reacciones adversas fueron significativamente mayores con el grupo de tetraciclina que con el grupo de amoxicilina (65.2% vs. 43.4%; $p = 0.001$).

Alsohaibani F et al, 2020¹³, realizaron un ensayo prospectivo, abierto, aleatorizado, con el objetivo de estudiar la tasa de erradicación a 10 días de terapia cuádruple a base de bismuto, para ello incluyeron a 82 pacientes (66 naive y 16 que habían recibido tratamiento previo), obteniéndose un tasa de erradicación del 87.8%. No hubo correlación entre el fracaso del tratamiento previo y la respuesta del tratamiento a la terapia cuádruple basada en bismuto.

Romano M et al 2020¹⁴, realizaron un estudio no aleatorizado de casos y controles, Se incluyeron a 404 pacientes sin infección previa por *H. pylori*. Un total de 203 pacientes sin exposición previa a claritromicina recibieron (N-BQT: esomeprazol 40 mg antes del desayuno y la cena, claritromicina 500 mg dos veces al día, amoxicilina 1 gr dos veces al día y tinidazol 500 mg dos veces al día), 100 pacientes durante 10 días y 103 durante 14 días, mientras que 201 con exposición previa a claritromicina recibieron terapia cuádruple con bismuto por 10 días. Se realizó una prueba de chi-cuadrado o una prueba exacta de Fisher, según fuera apropiado, para comparar las tasas de erradicación entre los grupos de tratamiento. Las tasas de erradicación fueron de 91.2% para el primer grupo vs 95.8% para el segundo. Por otro lado, en el análisis de subgrupos las tasas de erradicación fueron significativamente mayores con N-BQT de 14 días que con 10 días, 96.1% vs 80%, $P = .001$. La eficacia de la terapia cuádruple fue similar a la N-BQT de 14 días y superior a la N-BQT de 10 días.

Luego de revisar los principales estudios acerca de *H. pylori*, podemos decir que fue descubierta por Warren y Marshall en 1983^{15, 16}. En la actualidad, está asociado a gastritis crónica activa, úlcera péptica, linfoma tipo MALT, presentando una fuerte asociación con el cáncer gástrico, siendo clasificada por la OMS desde 1991 como agente carcinogénico tipo I^{17, 18}. Además, esta bacteria se ha asociado con una serie de enfermedades extradi digestivas, en particular anemia por deficiencia de hierro o vitamina B12 o trombocitopenia idiopática primaria¹⁹.

H. pylori es una bacteria Gram negativa, microaerofílica, pequeña (0,5 – 1 µm x 2 -4 µm), móvil (por la presencia de 3 a 5 flagelos polares), y espiralada²⁰. Posee una gran capacidad para sobrevivir selectivamente en el estómago, que presenta un medio extremadamente ácido, con un pH inferior a 4²¹.

Aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada con *H. pylori*, y la prevalencia varía entre las regiones, siendo las de más alta África, Sudamérica y Asia Occidental, lo que parece explicarse por las diferencias en las condiciones económicas y sociales^{2, 20}. En nuestro país, estudios realizados al respecto dan una cifra similar a la literatura internacional sobre la prevalencia en países en vías de desarrollo oscilando este dato entre el 50% y 70%³.

Es importante mencionar que no todas las personas con infección por *H. pylori* desarrollan la enfermedad ya que depende de una gran cantidad de factores, entre ellos la colonización, virulencia (daño a la mucosa) de la bacteria y defensa del huésped; lo cual hace pensar que el proceso inflamatorio no solamente depende del *H. pylori per se* sino de algunas condiciones individuales de cada huésped infectado^{23, 24}.

La bacteria utiliza una amplia gama de mecanismos que proporcionan movilidad mejorada, gran adherencia a las células epiteliales y un aparato enzimático que permite el establecimiento de un microambiente apropiado para la perpetuación de la infección. Además, el potencial de patogenicidad de esta infección es proporcionado por ciertos factores de virulencia como el antígeno asociado a citotoxina A (CagA), la citotoxina vacuolizante (VacA), la proteína del gen A que

promueve la úlcera duodenal (DupA), proteína de membrana externa inflamatoria (OipA) y la gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Por último, el sistema inmune del huésped juega un papel crucial en el curso de la infección, probablemente por medio de una respuesta polarizada Th1 contra el patógeno²⁵⁻²⁸.

El vínculo entre *H. pylori* y el cáncer gástrico fue un tema de debate durante varios años^{17, 29}. Los mecanismos exactos de la carcinogénesis no se conocen, la hipótesis que enlaza al *H. pylori* con el proceso de oncogénico gástrico, es producto de un daño progresivo por la presencia prolongada de la bacteria, cuya secuenciación va de una gastritis superficial, gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente a cáncer. Entre las personas infectadas, aproximadamente el 10% desarrolla enfermedad de úlcera péptica, 1 a 3% desarrolla adenocarcinoma gástrico y <0.1% desarrolla linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT)^{17, 30, 31}.

En el reporte del Consenso Global de Kyoto del 2015 se incluye la designación de la gastritis por *H. pylori* como una enfermedad infecciosa con la recomendación de tratamiento de todos los pacientes infectados. Esto representa un cambio de paradigma, ya que la indicación para el tratamiento ya no está reservada sólo para los pacientes con manifestaciones clínicas de la infección³².

Actualmente las indicaciones para realizar pruebas de detección de *H. pylori* son: Enfermedad activa por úlcera péptica o antecedente de enfermedad ulcerosa péptica, a menos que se haya erradicado; linfoma tipo MALT o antecedente de resección endoscópica de cáncer gástrico temprano; dispepsia no investigada, con pruebas no invasivas en pacientes <60 años de edad que no tienen *síntomas de alarma* (por ejemplo, pérdida de peso, dolor abdominal intenso, disfagia, vómitos, sangrado gastrointestinal y otros), pero se recomienda la endoscopia digestiva alta en pacientes ≥60 años de edad o si hay síntomas de alarma, uso de aspirina a largo plazo; uso de AINE a largo plazo, anemia inexplicable por deficiencia de hierro después de una evaluación exhaustiva de otras causas; Trombocitopenia autoinmune en adultos y finalización del tratamiento para confirmar la erradicación^{18, 33, 34}.

Los métodos de diagnóstico van desde los no invasivos a los invasivos. Dentro de los no invasivos recomendados, tenemos: test del aliento con C13 o C14 (sensibilidad y especificidad >95%³⁵) y antígenos fecales (sensibilidad y especificidad >92%), mientras que las pruebas serológicas ya no se recomiendan³⁶. Dentro los invasivos la endoscopia con toma de biopsia es el gold estándar (sensibilidad y especificidad >95%), la cuál está indicada cuando existen signos de alarma, edad >60 años, consumo prolongado de aspirina y AINES¹⁵. A través de esta se puede realizar un estudio patológico, el test rápido de ureasa (TRU), la PCR y el cultivo^{37, 38}.

La erradicación de *H. pylori* se está volviendo cada vez más difícil debido al aumento de la prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos; en particular, la resistencia a la claritromicina es el principal determinante del fracaso de los regímenes que contienen claritromicina. Por lo tanto, la elección del tratamiento empírico debe basarse en la prevalencia local de resistencia a los antimicrobianos y el conocimiento de la exposición previa a los antimicrobianos del paciente^{39, 40}.

La terapia triple, empleada desde hace mucho tiempo, se podría utilizar en áreas geográficas donde la tasa de resistencia a claritromicina es < 15% o bien donde la eficacia sea superior al 90%. La variabilidad de la resistencia a los antimicrobianos puede variar entre países del mismo continente e incluso entre provincias del mismo país^{33, 34}. En la IV Conferencia Española sobre tratamiento de *H. pylori* se manifestó que la cuádruple terapia basada en bismuto proporcionaba una eficacia terapéutica adicional del 10% en relación a la triple terapia⁴¹.

En teoría, la cuádruple terapia con bismuto es un régimen excelente de primera línea, ya que usa bismuto y tetraciclina, contra los que hay bajas tasas de resistencias descritas. De similar manera, esta combinación farmacológica tiene una elevada eficacia ante cepas resistentes a metronidazol^{7, 9, 42}.

El Informe de Consenso de Maastricht V / Florencia enfatiza en la resistencia creciente de *H. pylori* a regímenes antibióticos previamente eficaces siendo de gran preocupación y requiriendo la modificación de estrategias terapéuticas³⁴.

Los beneficios potenciales de la erradicación incluyen la detención de la progresión del daño de la mucosa, la estabilización o la reducción en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, la resolución de la inflamación de la mucosa, la estabilización o mejora de la función de la mucosa gástrica, el retorno de los mecanismos normales que regula la secreción de ácido, curación del *H. pylori*, la reducción del riesgo de complicaciones gastrointestinales de la terapia con AINE y la prevención del desarrollo futuro de la úlcera péptica relacionada con *H. pylori*⁴³.

Este estudio es importante por sus implicancias prácticas ya que el tratamiento para *H. pylori*, en nuestra realidad, se emplea la terapia triple (tratamiento estándar de primera línea), para el manejo de pacientes con infección por *H. pylori*, de los cuales un gran porcentaje tiene falla al tratamiento erradicador; motivo que nos alienta a buscar mejores terapias, como la terapia cuádruple, propuesta actualmente como nueva terapia de primera línea beneficiando a un mayor número de pacientes diagnosticados con infección por *H. pylori*.

Esperamos que este estudio pueda abrir la puerta a nuevas y más efectivas terapias como la propuesta, modificando la actitud terapéutica del personal médico, disminuyendo la morbilidad y los costos en el sistema de salud.

2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Es más eficaz la terapia cuádruple comparada con la triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori* en pacientes del Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” entre mayo 2020 – abril 2021?

3. OBJETIVOS:

3.1. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en adultos

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la tasa de erradicación de la terapia cuádruple en el tratamiento de *Helicobacter pylori* en adultos.
- Determinar la tasa de erradicación de la terapia triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori* en adultos.

4. HIPÓTESIS:

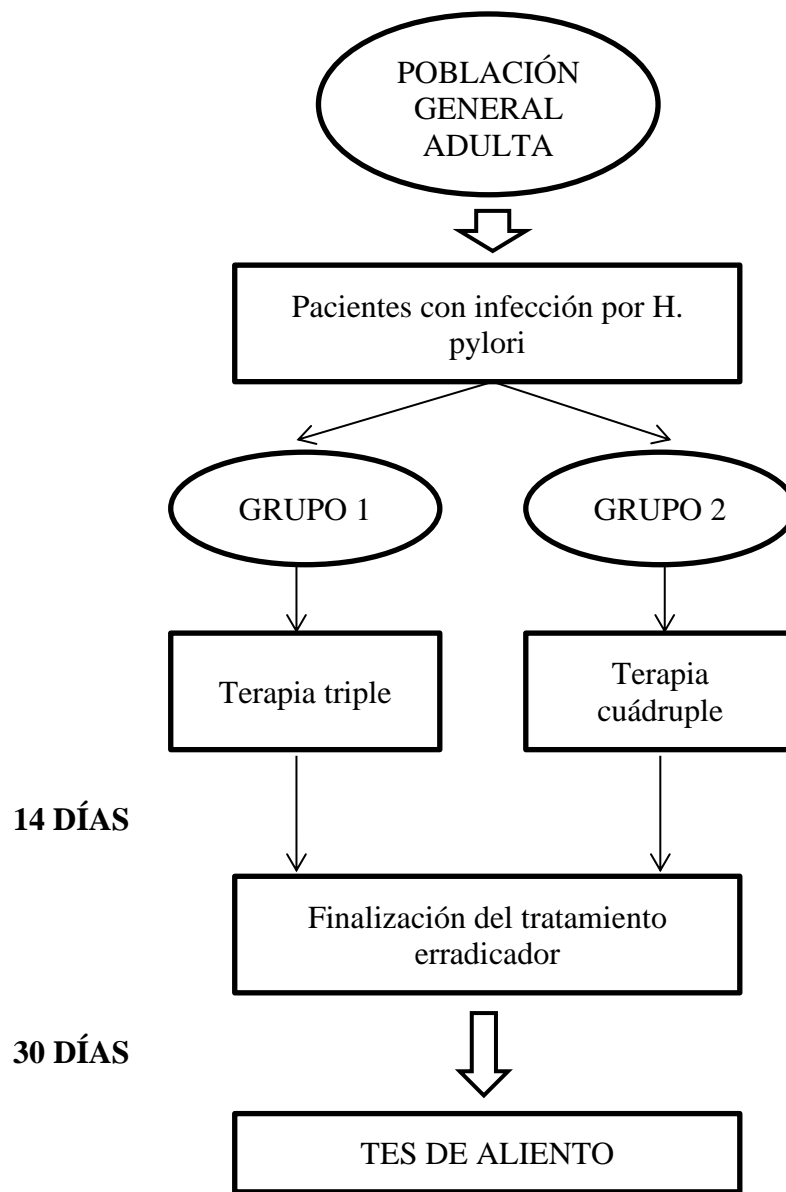
La terapia cuádruple es más efectiva que la terapia triple en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en pacientes del Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” entre mayo 2020 – abril 2021

5. MATERIAL Y MÉTODO:

5.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Ensayo Clínico Experimental con diseño post-test con grupo control equivalente, longitudinal, prospectivo.

ESQUEMA DE DISEÑO DE ESTUDIO



5.2. POBLACIÓN, MUESTRA, MUESTREO:

5.2.1. POBLACIÓN:

Pacientes con infección de *H. pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, comprendido en un periodo de 12 meses, entre mayo del 2020 y abril del 2021.

5.2.1.1. Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Contar con estudio endoscópico, test de aliento o test de ureasa
- Diagnóstico por histología, test de aliento, test de ureasa positivo
- Firma de consentimiento informado

5.2.1.2. Criterios de Eliminación:

- Terapia previa de erradicación de *H. pylori*
- Hemorragia en el tracto digestivo superior
- Cirugía gástrica previa
- Embarazo o lactancia
- Insuficiencia renal
- Uso de antiácidos 2 semanas previas
- Insuficiencia hepática
- Consumo de antibióticos, antiinflamatorios o anticoagulantes 4 semanas previas.
- Pacientes que se perdieron durante el seguimiento
- Enfermedad grave que ponga en riesgo la vida

5.2.2. MUESTRA Y MUESTREO

5.2.2.1.UNIDAD DE ANÁLISIS

Pacientes con infección de *H. pylori* en los cuales está indicado el tratamiento erradicador y cumplen los criterios de selección.

5.2.2.2.UNIDAD DE MUESTREO

Corresponde a la misma unidad de análisis.

5.2.2.3.TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral fue calculado utilizando la fórmula estadística que compara 2 grupos de estudio:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha}\sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde:

$Z_{1-\alpha}$ = 1.645 para un nivel de significancia al 90%

$Z_{1-\beta}$ = 0.84 para una potencia al 80%

P_1 =0.90 Proporción de pacientes que recibieron terapia cuádruple y erradicaron *H. pylori*¹⁰

P_2 =0.77 Proporción de pacientes que recibieron terapia triple y erradicaron *H. pylori*⁷

P = 0.835 Promedio de ambos grupos $((p_1+p_2)/2)$

$$= \frac{\left[1.645\sqrt{2 * 0.835(1 - 0.835)} + 0.84\sqrt{0.90(1 - 0.90)} + 0.77(1 - 0.77) \right]^2}{(0.90 - 0.77)^2}$$

n=100

Grupo 1: Pacientes que reciben la terapia triple (n1=100).

Grupo 2: Pacientes que reciben la terapia cuádruple (n2=100)

5.3.DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	VALORES FINALES	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FORMA DE REGISTRO
Tipo de tratamiento (Independiente)	Terapia Cuádruple	Cualitativa nominal	Esquemas de tratamiento farmacológico que están recibiendo los pacientes con H. pylori	Registro de pacientes en la ficha de recolección de datos (Anexo 1) al inicio de tratamiento
	Terapia Triple			

Efectividad de la terapia erradicadora (Dependiente)	Erradicada (test de aliento negativo)	Cualitativa nominal	Resultado del test de aliento luego de 30 días de finalizado el tratamiento	Luego de realizado el test de aliento se registrará en la misma ficha individualizada llenada al inicio del estudio
	No erradicada (test de aliento positivo)			

5.4.PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

5.4.1. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *H. pylori*

El diagnóstico de infección de *H. pylori* serán realizadas por médicos gastroenterólogos endoscopistas. Se utilizarán equipos de endoscopia estándar (PENTAX). La elección de los sedantes endovenosos (Midazolam) o anestesia vía tópica (entre dos a cuatro aplicaciones de lidocaína al 10%) en orofaringe para la endoscopia quedará a criterio del endoscopista.

A todos los pacientes se le tomarán cuatro biopsias de antro y dos biopsias de cuerpo gástrico, las cuales serán conservadas en formaldehído, luego incluidas en material parafinado, cortadas y teñidas (giemsa y tinciones de hematoxilina-eosina). Estas biopsias se obtendrán con una pinza estándar, las cuales serán enviadas a estudio anatomopatológico o test de la ureasa.

Otro método diagnóstico será el test de aliento con C13 o C14 positivos en los pacientes que no tengan indicación de endoscopia.

Una vez hecho el diagnóstico de infección por *H. pylori*, se designarán de forma aleatoria a los participantes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión en dos grupos de estudio, que estarán formados por 100 pacientes cada uno, de la siguiente manera:

GRUPO CONTROL (GRUPO I)

Se identificarán a los pacientes candidatos a recibir tratamiento erradicador para *H. pylori* y que acuden al servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”. Estos pacientes recibirán el esquema triple tradicional, el cual consiste en:

- Omeprazol 20 mg, 1 cápsula cada 12 horas por 14 días.
- Claritromicina 500 mg, 1 tableta cada 12 horas por 14 días.
- Amoxicilina 1 g, 2 cápsulas de 500 mg cada 12 horas por 14 días.

GRUPO DE ESTUDIO (GRUPO II)

Se identificarán a los pacientes candidatos a recibir tratamiento erradicador para *H. pylori* y que acuden al servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”. Estos pacientes recibirán el nuevo esquema cuádruple basado en bismuto, el cual consiste en:

- Omeprazol 20 mg, 1 cápsula cada 12 horas por 14 días
- Subsalicilato de Bismuto 262 mg, 2 tabletas cada 12 horas por 14 días
- Tetraciclina 500 mg, 1 tableta cada 6 horas por 14 días.
- Metronidazol 500 mg, 1 tableta cada 8 horas por 14 días

5.4.2. ERRADICACIÓN DE *H. pylori*

Para comprobar la erradicación de *H. pylori* a los pacientes que participaron en el estudio, se realizará un test de aliento con úrea C13 o C14, 30 días después del finalizado el tratamiento.

Consistirá en la toma de una primera muestra de aire exhalado, luego la ingesta de urea marcada con C13 o C14 con 50 mL de agua, y la segunda muestra de aire exhalado 30 minutos después de la ingesta de urea-C13 o C-14. Las muestras serán analizadas en un espectrofotómetro para medir el nivel de CO2 exhalado marcado y determinar la presencia o no de *H. pylori*.

5.4.3. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos obtenidos se colocarán en una hoja de recolección de datos una vez que el paciente ingresa al estudio (Ver anexo 1).

En esta hoja se consignarán los datos de filiación básica, el método por el cual se llegó al diagnóstico de infección de *H. pylori*, el tratamiento que se le asignará, el cumplimiento o no con el tratamiento, y el resultado de la prueba de test de aliento una vez finalizado el estudio. Además de identificar alguna incidencia, como la presencia de efectos adversos, durante el tiempo que dure el estudio.

Una vez que se tenga todas las hojas de recolección de datos llenas se procederá a elaborar la base de datos respectiva con la finalidad de proceder a realizar el análisis correspondiente

5.5.PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos serán procesados con los paquetes estadísticos SPSS 25.0; teniendo en cuenta lo siguiente:

- Elaboración de una tabla general de contingencia para dos variables dicotómicas (2x2), correspondiente al tratamiento y al resultado (erradicado y no erradicado)
- Para comparar las tasas de erradicación de ambos tratamientos, se aplicará la Prueba z de comparación de proporciones con un nivel de significancia del 0.05

5.6.ASPECTOS ÉTICOS:

La presente investigación se adhiere a las normas de la Declaración de Helsinki II, así mismo será evaluada y contará con la autorización del Comité de Investigación y Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Virgen de la Puerta

La información obtenida durante la investigación será de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en confidencialidad los datos obtenidos al momento de mostrar los resultados. Se solicitará consentimiento informado siguiendo las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos⁴⁴. Seguiremos los artículos 6, 7, 21 y 23 de la declaración de Helsinki; dado que el estudio será realizado en el Perú, seguiremos las recomendaciones dadas por el Instituto Nacional de Salud y del código de ética y deontología del colegio médico⁴⁵.

6. PRESUPUESTO

SEGÚN CLASIFICADOR DE GASTOS PÚBLICO (MEF 2019)

Código	Rubro	Cantidad	Costo Unidad	Costo Total
2.3.15.12	Materiales de escritorio			
	Papel bond A4 80 g	¼ millar	6	6
	Lapiceros	5	2	10
	Lápiz TECNICO 2B	5	1	5
	CD	3	1	3
	Corrector de tinta	2	3	6
	Folder plastificado	2	4	8
	Resaltadores	2	3	6
	Grapas	1 caja	2.5	2.5
	Clips	1 caja	2	2
	Tajadores	2	1	2
	Plumones	2	2	4
2 .3.18.21	Material, insumos, instrumental y accesorios médicos, quirúrgico odontológicos y de laboratorio			
	Guantes no estériles de 7 ½ (caja)	2	15	30

	Jeringa descartable 3cc	40	0.5	20
	Hoja de bisturí descartable N° 20	32	0.5	16
	Cloruro de sodio al 9%	5	3	15
	Algodón hidrofílico 100g (paquete)	5	3.2	16
	Alcohol medicinal 1L	2	5	10
	Frasco descartable 5 ml	120	1.5	180
	Plumón de tinta indeleble	2	2	4
	Test de aliento	284	180	51120
	Formaldehido al 10% (litros)	2	5	10
2.3.18.12	Medicamentos			
	Omeprazol 20 mg	3360	1.5	5040
	Claritromicina	1680	2.8	4704
	Amoxicilina	3360	1	3360
	Subcitrate de bismuto	3360	1.8	6048
	Metronidazol	2520	1.5	3780
	Tetraciclina	3360	1.6	5376
2.3.1.99.13	Libros, diarios, revistas y otros bienes impresos no vinculados a enseñanza			
	Acceso a bases de datos	1	400	400
2.3.2.2.2	Servicio de telefonía e internet			
	Teléfono fijo y celular; Internet fijo y wifi	1	300	300
2.3.27.25	Estudios e investigaciones			
	Lectura de láminas	284	10	2840
2.3.27.42	Procesamientos de datos			
	Análisis estadístico y elaboración de cuadros	1	300	300
TOTAL				83614.5

7. CRONOGRAMA

Este estudio constará de las siguientes etapas:

1. Revisión bibliográfica.
2. Elaboración del proyecto.
3. Captación de datos.
4. Procesamiento y análisis de datos.
5. Elaboración del informe final.

DIAGRAMA DE GANT

FASES	2020/2021												RESPONSABLE	
	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04		
REVISION BIBLIOGRAFICA	▬													Autor
ELABORACION DEL PROYECTO	▬													Autor, Asesor
CAPTACION DE DATOS		▬											Autor	
PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS													▬	Autor, estadístico
ELABORACION DEL INFORME FINAL													▬	Autor, Asesor

8. LIMITACIONES:

- El Subsalicilato de Bismuto no dispone el hospital, por lo que será costeadado por el paciente, teniendo en cuenta su bajo costo.
- En el hospital se dispone con reactivos limitados para la realización del test de aliento, por tal motivo se optará por derivar al paciente a otro hospital de faltar el insumo.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with metaanalysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 773-9.
2. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:868–876.
3. Pareja Cruz, Arturo, Navarrete Mejía, Pedro Javier, & Parodi García, José Francisco. (2017). Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta de Lima, Perú 2017. *Horizonte Médico (Lima)*, 17(2), 55-58.
4. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148:719–731
5. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Recent progress in *Helicobacter pylori* treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(3):335–343.
6. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018; 155:1372–1382.
7. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD: Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010;105:65-73.

8. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905–13.
9. Venerito M, Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P: Meta-Analysis of Bismuth Quadruple Therapy versus Clarithromycin Triple Therapy for Empiric Primary Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Digestion* 2013;88:33-45
10. Liou JM, Fang YJ, Chen CC et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016; 388: 2355–65.
11. Gómez-Rodríguez, Blas José, Castro-Laria, Luisa, Argüelles-Arias, Federico, Castro-Márquez, Cristina, Caunedo-Álvarez, Ángel, & Romero Gómez, Manuel. A real life study of Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy in naïve and previously treated patients. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2017, 109(8), 552-558.
12. Salmanroghani, H., Mirvakili, M., Baghbanian, M., Salmanroghani, R., Sanati, G., & Yazdian, P. Efficacy and Tolerability of Two Quadruple Regimens: Bismuth, Omeprazole, Metronidazole with Amoxicillin or Tetracycline as First-Line Treatment for Eradication of Helicobacter Pylori in Patients with Duodenal Ulcer: A Randomized Clinical Trial. *PloS one* 2018, 13(6), e0197096.
13. Alsohaibani F. et al. Efficacy of a bismuth-based quadruple therapy regimen for Helicobacter pylori eradication in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol.* 2020; 26(2):84-88
14. Romano, M, Gravina, AG, Nardone, G, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter.* 2020; 00:e12694.
15. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5
16. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen.nov.as Helicobacter pylori comb.nov. and Helicobacter mustelae comb.nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 397-405

17. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev. 2010;23(4):713–739. doi:10.1128/CMR.00011-10
18. Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. N Engl J Med 2019; 380:1158–1165.
19. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M Helicobacter pylori and extragastric diseases: a review. World J Gastroenterol. 2018; 24: 3204- 3221.
20. Patrick R. Murray, PhD., Ken S. Rosenthal, PhD., Michael A. Pfaller, Microbiología Médica. 6° Edición. Editorial Elsevier Mosby. 2009.
21. Estrella Cervantes-García. Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016; 63 (2): 100-109.
22. Hooi J, Lai WY, Ng WK, Suen M, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2017; 153:420–429.
23. Torres Jiménez Franklin, Torres Bayona Carlos. Fisiopatología molecular en la infección por Helicobacter pylori. Salud, Barranquilla 2016. 32(3): 500-512
24. Wroblewski L.E, Peek, R.M (2013). Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis: mechanisms. Gastroenterology Clinics of North America 2013, 42(2), 285-98
25. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2017;22 Suppl 1.
26. de Brito, B. B., da Silva, F., Soares, A. S., Pereira, V. A., Santos, M., Sampaio, M. M., Neves, P., & de Melo, F. F. (2019). Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. World journal of gastroenterology 2019, 25(37), 5578–5589.
27. Boquet P, Ricci V. Intoxication strategy of Helicobacter pylori VacA toxin. Trends Microbiol. 2012;20:165–174.
28. Bamford KB, Fan X, Crowe SE, Leary JF, Gourley WK, Luthra GK, Brooks EG, Graham DY, Reyes VE, Ernst PB. Lymphocytes in the human gastric mucosa during Helicobacter pylori have a T helper cell 1 phenotype. Gastroenterology. 1998;114:482–492.

29. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975;2(7924):58-60.
30. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2-9.
31. Custodio Zegarra, David. Prevalencia de la infección de la bacteria *Helicobacter pylori* en pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) - Lima, Perú. Repositorio URP 2017.
32. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64(9):1353-67.
33. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-39.
34. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
35. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
36. Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, Rautelin H. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7340-4.
37. Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Current methods used for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. In: Buzás GM. eds. *Helicobacter pylori - A Worldwide Perspective* 2014. Oak Park: Bentham Science, 2014. p. 234-58.
38. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl A, Gisbert J, Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2017; 4775-85.
39. Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. *Gastroenterology*. 2019; 157: 44- 53.
40. Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Eur J Clin Invest*. 2018; 48:e12857.
41. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016;39(10):697-721.

42. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: A metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1137-1143.
43. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Zampeli E, et al. A randomised study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*, in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter* 2014;19(Suppl 1):80
44. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-8.
45. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima: Consejo Nacional del CMP; 2007

10. ANEXOS

ANEXO N° 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CUÁDRUPLE COMPARADA CON LA TRIPLE EN EL TRATAMIENTO DE *Helicobacter pylori* EN PACIENTES DEL HOSPITAL ALTA COMPLEJIDAD “VIRGEN DE LA PUERTA”

Ficha N°: _____

Paciente:		
Fecha:		
Número de HCL	DNI:	
DATOS GENERALES		
Edad:		
Sexo:		
Procedencia:	Dirección:	
Teléfono:		
Helicobacter pylori positivo:	SI ()	NO ()
Método diagnóstico (especificar):		
Tratamiento previo para H. pylori	SI ()	NO ()
Comorbilidades (especificar):		
Embarazo o lactancia	SI ()	NO ()
Usa actualmente IBP	SI ()	NO ()
Asignación de tratamiento:	TRIPLE ()	CUÁDRUPLE ()
Cumplió con el tratamiento	SI ()	NO ()
Test de aliento	POSITIVO ()	NEGATIVO ()
Observaciones:		