

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

“MANUEL HUAMÁN GUERRERO”



Efectividad de la terapia antibiótica con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a infección por helicobacter pylori en pacientes mayores de 18 años en el Hospital Graú durante el año 2016

Presentado por El Bachiller

Oscar Fernando Quispe Martel

Para Optar El Título De Médico Cirujano

Dra. Cecilia Salinas Salas, Magister En Geriatria

Asesora De Tesis

Lima - Perú

2018

Agradecimiento

En Primer Lugar, doy gracias a Dios por permitirme estudiar y disfrutar de esta hermosa carrera. Este trabajo de tesis fue realizado gracias al apoyo conjunto de mi familia, asesores y médicos del servicio de Gastroenterología del Hospital de Emergencias Grau.

A la Universidad Ricardo Palma por brindarme la oportunidad de cumplir mi sueño, por la oportunidad de estudiar y lograr ser un profesional de la salud.

A mi asesora de tesis, Dra. Cecilia Salinas por su esfuerzo, paciencia y dedicación, quien me supo orientar con su experiencia y conocimientos en el campo de la investigación.

A mi familia, que nunca dejo de confiar en mí y me apoyo en todos los aspectos

A mis profesores Dr Rafael Jara Palacios, Dr Ramón Flores, Dra Vilma Herencia y Dr Tomás Gargurevich que marcaron gran parte de mi formación profesional tanto en la práctica clínica como en la investigación.

Al servicio de Gastroenterología del Hospital de Emergencias Graú por las facilidades brindadas para la obtención de la información y la orientación en los trámites para la aprobación del proyecto de investigación.

Dedicatoria

A mi madre Silvia Martel Mory y mi padre Milko Quispe Cisneros por su amor incondicional y apoyo durante toda mi carrera profesional.

A Patricia Renjifo por su comprensión, cariño y consejos que influyeron positivamente durante mi carrera profesional.

Al Hospital Luis Negreiros Vega, donde terminé mi formación como médico profesional adquiriendo muchos conocimientos teóricos y prácticos.

Resumen

Introducción: Helicobacter Pylori es el principal factor de riesgo para cáncer gástrico. En nuestro país se utiliza la triple terapia clásica, la duración de tratamiento varía entre 7 a 14 días. **Objetivos:** Determinar la efectividad entre días de tratamiento de amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones mediante test de aliento frente a Helicobacter Pylori en el Hospital Grau. **Métodos:** Se realizó un estudio analítico retrospectivo transversal correlacional en pacientes mayores de 18 años, se revisó 492 resultados de test de aliento como control posterior a tratamiento con la triple terapia clásica. Para el análisis de datos se usó el SPSS V19. **Resultados:** Se obtuvo mayor efectividad (85.5%) en el grupo de pacientes que recibieron 14 días de tratamiento con respecto a los que recibieron 10 días (76.7%) y 7 días (61.9%), se obtuvo un $\chi^2 = 9.209$ mayor al valor crítico de 5.99 con un intervalo de confianza del 95%. **Conclusión:** La efectividad de la triple terapia clásica está asociada con el número de días de tratamiento.

Palabras clave: Helicobacter Pylori, triple terapia clásica, test de aliento

Abstract

Introduction: Helicobacter Pylori is the main risk factor for gastric cancer. In our country classical triple therapy is used, the duration of treatment varies between 7 to 14 days. **Objectives:** To determine the effectiveness between treatments of amoxicillin and clarithromycin associated with proton inhibitor by breath test against Helicobacter pylori at Hospital Grau. **Methods:** A correlational cross-sectional retrospective analytical study was performed in patients older than 18 years, 492 diagnostic test results were reviewed as a control after treatment with classical triple therapy. SPSS V19 was used to analyze the data. **Results:** Greater effectiveness was obtained (85.5%) in the group of patients that received 14 days of treatment with respect to those that received 10 days (76.7%) and 7 days (61.9%), a $\chi^2 = 9.209$ greater than the value was obtained. critical 5.99 with a 95% confidence interval. **Conclusion:** The effectiveness of classical triple therapy is associated with the number of days of treatment.

Key words: Helicobacter Pylori, classic triple therapy, breath test

Indice De Contenido

Resumen	4
Abstract.....	5
Indice De Contenido.....	6
Indice De Graficos.....	9
Indice De Tablas.....	10
I. Introducción.....	11
II. Capítulo I: Problema De Investigación	12
1.1 Planteamiento del problema	12
1.2 Formulación del problema.....	13
1.3 Línea de investigación	13
1.4 Objetivos.....	13
1.4.1 Objetivo general	13
1.4.2 Objetivos específicos.....	13
1.5 Justificación del problema.....	14
1.6 Delimitación	15
1.7 Viabilidad	15
III. Capítulo II: Marco Teórico.....	16
2.1 Antecedentes de investigación.....	16
2.2 Bases Teóricas	19
2.2.1 Fisiología y estructura	19
2.2.2 Patogenia de la infección por H. Pylori.....	20
2.2.3 Epidemiologia.....	22
2.2.4 Manifestaciones clínicas.....	22
2.2.5 Diagnóstico.....	24
2.2.5.1 Métodos invasivos	24
2.2.5.2 Métodos no invasivos	25
2.2.6 Tratamiento.....	26

2.2.6.1	Terapia triple clásica (IBP, claritromicina y amoxicilina)	27
2.2.6.2	Terapia secuencial	28
2.2.6.3	Terapias cuádruples sin bismuto	28
2.2.6.4	Terapia cuádruple con bismuto	28
IV.	Capítulo III: Hipótesis Y Variables	30
3.1	Hipótesis: General, Específicas	30
3.1.1	Hipótesis general	30
3.1.2	Hipótesis específicas	30
3.2	Variables principales de investigación	30
V.	Capítulo IV: Metodología	31
4.1	Tipo y diseño de investigación	31
4.2	Población y muestra	31
4.2.1	Población	31
4.2.2	Tamaño de la muestra	31
4.2.3	Criterios de selección	31
4.3	Operacionalización de variables	32
4.4	Técnica e instrumento de recolección de datos	32
4.5	Recolección de datos	32
4.6	Procesamiento y plan de análisis de datos	32
VI.	Capítulo V: Resultados Y Discusión	33
5.1	Resultados	33
5.2	Discusión de resultados	39
VII.	Capítulo VI: Conclusiones Y Recomendaciones	42
6.1	Conclusiones	42
6.2	Recomendaciones	42
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
	ANEXOS	47
	ANEXO A (DOCUMENTOS DE TESIS)	48
	Anexo 01 Matriz de Consistencia	49
	Anexo 02 Operacionalización de Variables	50
	ANEXO N° 03 - INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	52

ANEXOS B (DOCUMENTOS LEGALES);Error! Marcador no definido.

Indice De Graficos

Gráfico 1: Resultados del test de aliento según tiempo de tratamiento.....	37
Gráfico 2: Resultados del test de aliento según sexo.....	39

Indice De Tablas

Tabla 1: Efectividad de la triple terapia clásica en pacientes que recibieron 7 y 10 días de tratamiento	34
Tabla 2: Efectividad de la triple terapia clásica en pacientes que recibieron 7 y 14 días de tratamiento	35
Tabla 3: Efectividad de la triple terapia clásica en pacientes que recibieron 10 y 14 días de tratamiento	36
Tabla 4: Efectividad de la triple terapia clásica entre esquemas de tratamiento	37
Tabla 5: Efectividad de la triple terapia clásica con relación al sexo.....	38

Introducción

En 1984, los médicos australianos Warren y Marshall, descubrieron una bacteria que tenía la capacidad de sobrevivir un ambiente hostil como el estómago cuyo pH varía entre 1.2 y 1.4, se describieron como bacilos gramnegativos espirales que luego serían denominados como la familia bacteriana *Helicobacter*.

La especie de *Helicobacter* más frecuente a nivel mundial es *H. Pylori*, cuya presencia está relacionada a gastritis crónica con úlcera péptica gastroduodenal. Además, es considerado el principal factor de riesgo para la aparición posterior de adenocarcinoma gástrico, variante más frecuente de cáncer gástrico, cuyos índices de incidencia están en aumento, constituyendo un problema de salud pública. En nuestro país es el cáncer más frecuente que afecta al sexo masculino.

El tratamiento antibiótico frente a *H.pylori* ha sido modificado dependiendo del área geográfica, por su alta tasa de resistencia frente a esquemas antibióticos que fueron usados durante mucho tiempo. En nuestro país se continúa utilizando la triple terapia clásica; que consiste en amoxicilina, claritromicina más un inhibidor de bomba de protones; la duración de tratamiento ha sido establecido en un rango de 7 a 14 días. Sin embargo, el Conceso de Toronto del 2016 y Maastrich V Florence recomiendan administrar la triple terapia clásica durante 14 días en todos los casos. Por lo tanto, este estudio determinará si en nuestro medio existe asociación entre la efectividad de la triple terapia clásica en relación al número de días de tratamiento.

I. Capítulo I: Problema De Investigación

1.1 Planteamiento del problema

La infección por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) afecta a alrededor del 50% de la población mundial y desempeña un rol fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la úlcera péptica, el adenocarcinoma gástrico y el linfoma MALT. La creciente resistencia de la bacteria a diversos antibióticos en todo el mundo ha obligado a reformular los algoritmos de tratamiento ¹.

The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults, realizada en noviembre del 2016, afirma que aunque la prevalencia de *H.pylori* ha disminuido en algunas partes del mundo, todavía constituye una infección frecuente a nivel mundial, que varía entre 28 y 84% según el grupo poblacional evaluado ².

Un meta análisis realizado en Portugal durante el 2015, escogiendo estudios de los últimos 10 años, comparó la prevalencia de complicaciones del *H.pylori* según sexo y edad poblacional, concluyendo que existe una mayor prevalencia de complicaciones gástricas por *H.pylori* en el sexo masculino tanto en edad pediátrica y adulta ³.

Una revisión sistemática epidemiológica encontró que la población migrante tiene un elevado riesgo de *H.Pylori* debido a los bajos recursos económicos y falta de apoyo. Se concluye mayor prevalencia de *H. pylori* en migrantes, por tanto constituye en grupo en riesgo de infección ⁴.

Un estudio realizado en China en noviembre del 2016, sobre la efectividad de la terapia antibiótica en el tratamiento frente al *H.pylori*, menciona que un desafío clínico actual es el aumento de la tasa de resistencia a los antibióticos frente a *H. pylori*, que ocasiona una disminución de la tasa de erradicación. Durante la década de 1990 el tratamiento con amoxicilina y claritromicina tenía un índice de efectividad del 80%; y que actualmente no debería ser utilizado como tratamiento empírico de primera elección ⁵.

Por lo tanto, realizar un estudio que permita hallar la efectividad actual de la terapia antibiótica triple clásica contra H.pylori ayudará a estandarizar el número de días de tratamiento o modificar el esquema actual de tratamiento.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la efectividad de la terapia antibiótica con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a infección por Helicobacter Pylori en pacientes mayores de 18 años en el Hospital Graú durante el año 2016?

1.3 Línea de investigación

Se encuentra en la línea de investigación de las enfermedades infecciosas intestinales en la prioridad número de 9 de salud del año 2017.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

- Determinar la efectividad del tiempo de tratamiento con amoxicilina, claritromicina e inhibidores de bomba de protones contra la infección por Helicobacter Pylori mediante el test del aliento en pacientes mayores de 18 años en el Hospital Grau durante el año 2016

1.4.2 Objetivos específicos

- Determinar la efectividad de 7 días de tratamiento con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones contra Helicobacter Pylori
- Determinar la efectividad de 10 días del tratamiento con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones contra Helicobacter Pylori
- Determinar la efectividad de 14 días de tratamiento con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones contra Helicobacter Pylori
- Identificar el sexo con mayor efectividad del tratamiento antibiótico con amoxicilina y claritromicina asociado a inhibidor de protones

1.5 Justificación del problema

La infección por *H.pylori* es considerada la principal causa de gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma de tipo MALT y adenocarcinoma gástrico. El tratamiento de la infección tiene en la actualidad esquemas considerados de primera línea; el más utilizado a nivel mundial es la triple terapia con inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina, metronidazol o claritromicina en esquemas que varían desde 7 a 14 días ⁶.

La resistencia antibiótica del *H.pylori* es un problema mundial y es la principal causa de falla en la erradicación del germen. Las tasas de resistencia varían de acuerdo a la zona geográfica. En Latinoamérica el año 2014, se realizó una meta análisis, donde se revisaron treinta y cinco estudios publicados que muestran que la región no es ajena al problema de la resistencia antibiótica. La resistencia a claritromicina se considera en la actualidad que tiene mayor impacto en las fallas a la erradicación, en Latinoamérica se encontraron 27 estudios con resultados bastante heterogéneos con rangos entre 2,0% y 63,1% ⁷.

En el Perú, en los últimos 20 años la prevalencia en los estratos socioeconómicos medio y alto presenta una disminución sostenida (de 80% a 45%) y en la población de bajo nivel socioeconómico la infección ha permanecido invariable, con una tasa promedio de 80% ⁸.

En el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el 2011, se realizó un estudio de efectividad de la terapia secuencial, se obtuvo una tasa de erradicación del 73%, resultado significativamente menor con respecto a la tasa de erradicación de la triple terapia clásica en nuestro país ⁶.

Un estudio realizado en Nueva Zelanda en febrero 2017 menciona que en países con alto riesgo de cáncer gástrico, realizar un screening para detectar *H.pylori* y su erradicación, son costoefectivos para reducir complicaciones como cáncer gástrico, que producirían mayores gastos al sistema de salud ⁹.

Durante 2014, se realizó un estudio descriptivo en los hospitales de Lima para evaluar el manejo médico de pacientes con infección por *H. pylori*. Se encontró el 95% de médicos

utiliza la triple terapia clásica como tratamiento de primera línea, de los cuales el 78% lo utiliza durante 7 y 10 días ¹⁰.

En nuestro país la presencia de H.pylori es el principal factor asociado a cáncer gástrico. Además, la triple terapia clásica es el esquema antibiótico más utilizado como tratamiento de primera línea frente a H. pylori, no suele extender el tratamiento por 14 días, recomendado por los consensos actuales. Por lo tanto, el presente trabajo va determinar la efectividad actual de la terapia clásica en nuestro medio en relación al número de días.

1.6 Delimitación

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de H. pylori, que acudan por consultorio externo en el Hospital Grau durante el año 2016.

1.7 Viabilidad

El comité de investigación del Hospital Grau posibilita la realización del estudio, la facilidad de adquirir datos y apoyo de especialistas.

II. Capítulo II: Marco Teórico

2.1 Antecedentes de investigación

- En el Hospital Rebagliati, se realizó un estudio que buscó medir la prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa en el período 2010 – 2013. Se utilizó la prueba en aliento con urea-13C (PAU-13C), que detecta la actividad de la enzima ureasa del H.pylori con elevada sensibilidad y especificidad, la prevalencia global de infección por H.pylori de 45,5%, no hubo diferencia significativa con respecto al sexo ¹¹.
- En México, F. Sierraa,b, J.D. Foreroa,b, y M. Reya,b, realizaron una revisión sistemática del mejor tratamiento para H. Pylori, se encontró que la triple terapia estándar, es ineficaz en países con cepas resistentes, principalmente a agentes como la claritromicina y el metronidazol. Concluye que el esquema antibiótico secuencial y concomitante presenta superiores resultados de erradicación, y tienen el potencial de mejorarse su efectividad aumentando el número de días de tratamiento ¹².
- Una revisión realizada por Molina-Infante, Corti, Doweck, McNicholl, Gisbert; en España en el 2016, concluye que la terapia triple clásica es un tratamiento actualmente desaconsejado en todas las guías de práctica clínica recientes y su uso debe quedar restringido a áreas geográficas donde se ha documentado una resistencia a claritromicina < 15% o bien donde se haya documentado una eficacia superior al 90% en la práctica clínica ¹³.
- En 2014, Tursi A, Elisei W, Giorgetti G, Picchio M y Brandimarte G realizaron un análisis retrospectivo del uso de la triple terapia clásica durante 7 días en Italia. Se concluyó que la tasa de erradicación disminuyó del 90% (1996) hasta 51% (2006), por lo que recomiendan que la triple terapia clásica no debería de utilizarse como tratamiento de primera línea ¹⁴.
- Durante el 2013, Torrico Guillen, Claros Espinoza y Valdez Guzmán, realizaron un estudio comparativo de la tasa de erradicación del H. pylori entre la triple terapia

clásica con la triple terapia secuencial en un hospital de Cochabamba (Bolivia), los resultados mostraron que la tasa de erradicación de la triple terapia clásica fue 36%, muy inferior con respecto a la tasa de erradicación del 80 % de la triple terapia secuencial ¹⁵.

- Venerito M, Krieger T, Thomas Ecker realizaron un metaanálisis en 2013, donde se revisaron 12 ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de comparar la terapia cuádruple con bismuto y la triple terapia clásica en relación a su efectividad y número de días de tratamiento. Se concluyó que la terapia cuádruple con bismuto durante 10 días tuvo mayor efectividad que la triple terapia clásica durante 7 días, además no se encontró efectos adversos medicamentosos en ambas terapias que conllevar a una mala adherencia ¹⁶.
- Durante el 2015 en Canadá, Yen-I Chen y Carlo A Fallone MD, realizaron un estudio analítico prospectivo con el objetivo de determinar la efectividad de la triple terapia clásica con lanzoprazol en relación al número de días de tratamiento (10 y 14 días) mediante test del aliento. Se encontró mediante chi cuadrado una tasa de erradicación mayor con significancia estadística en el grupo que recibió 14 días de tratamiento ¹⁷.
- En Cuba durante el 2016, Soto J, Rojas M, Diaz B realizaron un estudio analítico aleatorio para comparar la eficacia de la terapia triple clásica (IBP + amoxicilina + claritromicina por 10 días) y la terapia secuencial (IBP + amoxicilina por 5 días y IBP + metronidazol + claritromicina por 5 días) en la erradicación del H.pylori. Se formaron 2 grupos de 80 pacientes, los resultados demostraron mayor efectividad en la triple terapia clásica (93.7 % vs 77.5%) ¹⁸.
- Durante el 2013, Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Forman D, realizaron un metaanálisis con 78 ensayos clínicos randomizados de la Biblioteca Cochrane, de los cuales 59 incluyeron la triple terapia clásica. Se encontró mayor tasa de erradicación de H.pylori en los esquemas antibióticos (triple terapia clásica, cuádruple terapia con bismuto, triple terapia concomitante y secuencial) que fueron administrados durante 14 días. Además, la mala adherencia al tratamiento no se asoció con efectos adversos en relación a la duración del tratamiento ¹⁹.

- Martínez J, Henao S, Lizarazo J realizaron un metaanálisis en Colombia durante 2014, agrupando 35 estudios latinoamericanos para estudiar la resistencia antibiótica del *H.pylori*, se encontró que varía según las diversas áreas geográficas. Se evidenció que la resistencia a claritromicina es la principal causa de falla en los esquemas antibióticos, debido a la frecuente utilización de los macrólidos en infecciones respiratorias ⁷.
- En México González-Huezo M, A. Rojas-Sánchez A, Rosales S y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo transversal para hallar la tasa de erradicación del *H.pylori* con la triple terapia clásica por 14 días. Se encontró una tasa de erradicación del 65.5%, inferior al 85%, niveles recomendado por las guías de práctica clínica actuales, se concluye que es necesario modificar los esquemas de tratamiento de primera línea ²⁰.
- Durante el 2016 en España, Campillo A, Amorena E, Ostiz M y colaboradores realizaron un estudio transversal retrospectivo, se comparó la eficacia de la triple terapia clásica y la terapia cuádruple concomitante sin bismuto durante 10 días de tratamiento. Se encontró una mayor efectividad en la terapia cuádruple concomitante sin bismuto (85.9% vs 65.7%), la triple terapia clásica presentó un nivel subóptimo de efectividad ²¹.
- Durante el 2017 en Japón, Adachi T, Matsui S, Watanabe T, Okamoto K y colaboradores realizaron un estudio comparativo de la efectividad del metronidazol y claritromicina asociados con amoxicilina más IBP, se les dio tratamiento por 7 días a ambos grupos, se encontró mayor efectividad en el grupo que recibió metronidazol (91.7% vs 70.2%). Sin embargo, esto puede deberse a que actualmente las guías de práctica clínica recomiendan un esquemas de 14 días con claritromicina ²².
- Preda C, Proca D, Sandra I, Fulger L y colaboradores realizaron un estudio comparativo prospectivo entre la triple terapia clásica y la terapia secuencial en Rumania durante el 2017. Se dividió 140 pacientes en 2 grupos, un grupo recibió la terapia triple clásica (IBP + amoxicilina + claritromicina por 10 días) y otro la terapia secuencial (IBP + amoxicilina por 5 días y IBP + metronidazol + claritromicina por 5 días). Se halló una efectividad ligeramente mayor en el grupo que recibió la terapia secuencial (95% vs 94%); sin embargo, no se encontró significancia estadística, por lo que en su grupo

poblacional es válido usar cualquiera de los esquemas como tratamiento de primera línea ²³.

- En Corea del Sur durante el 2017, Jae Hyun Jung, In Kuk Cho, Chang Hee Lee, Gwan Gyu Song y Ji Hyun Lim, realizaron un estudio retrospectivo pa la efectividad de agregar probióticos a la triple terapia clásica en comparación con la terapia cuádruple concomitante. Se estudiaron 361 pacientes, 286 recibieron la triple terapia clásica con probióticos (*Bacillus subtilis* y *Streptococcus faecium*) y 75 recibieron la terapia cuádruple concomitante durante 7 días. Se encontró ligera mayor efectividad con la terapia cuádruple concomitante (86.7% vs 83.6%), sin embargo, no hay diferencia significativa. Se concluye que el uso de probióticos tiene como principal beneficio mejorar la adherencia al tratamiento ²⁴.

2.2 Bases Teóricas

- En 1984, los médicos australianos Warren y Marshall, observaron presencia bacteriana en biopsias de tejido gástrico de pacientes con gastritis, fueron descritos como bacilos gramnegativos espirales curvos que tenían forman similar a bacterias del género *Campylobacter*. Posteriormente, se reclasificaron como una nueva familia bacteriana *Helicobacter*, luego se realizó una subdivisión entre las especies que colonizan principalmente el estómago (helicobacter gástricos) y las que colonizan los intestinos (helicobacter enterohepáticos).
- La especie de *Helicobacter* más frecuente a nivel mundial es *H. Pylori*, cuya presencia a nivel de la mucosa gástrica está asociada a gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico y linfomas de linfocitos B del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT). Los helicobacter enterohepáticos más resaltantes son *H. cinaedi* y *H. fennelliae*, estas fueron aisladas en varones homosexuales con síntomas de proctitis, proctocolitis o enteritis ²⁵.

2.2.1 Fisiología y estructura

Las bacterias del género *Helicobacter* tienen forma espiralada o bacilar Gram negativas, con diámetros aproximados 2-4 μ de largo y 0.5-1 μ de ancho, poseen entre 4 a 6 flagelos polares, que le proporcionan gran movilidad, se caracterizan por ser catalasa y oxidasa

positivos, no fermentan ni oxidan los carbohidratos, aunque pueden metabolizar los aminoácidos por vías de fermentación. *H. pylori* es microaerófilo (necesita concentraciones pequeñas de oxígeno), su proliferación es lenta y necesita medios complejos para proliferar *in vitro* ²⁵.

H. pylori ingresa al tracto digestivo por vía fecal-oral, genera proteasas que debilitan el revestimiento mucoso del epitelio gástrico, una enzima ureasa para desdoblar la urea de la luz gástrica en amonio y dióxido de carbono, por lo que genera una capa que le provee protección frente al pH ácido del estómago. Por medio de proteínas específicas, se adhiere a la membrana de las células epiteliales gástricas ²⁶.

2.2.2 Patogenia de la infección por H. Pylori

La colonización por *H. pylori* induce una respuesta inflamatoria en el estómago, denominada gastritis superficial crónica, que incluye infiltración de la mucosa por células mononucleares y polimorfonucleares. Esta patología se acompaña de una producción elevada de ácido, a pesar de la hipogastrinemia, aumentando el riesgo de ulcera duodenal. Por lo general, se afecta el antro gástrico; sin embargo también puede afectarse el cuerpo y fondo gástrico (pangastritis), la cual se asocia con atrofia mucosa multifocal, reducción de la secreción de ácido, metaplasia intestinal y aumento del riesgo de cáncer gástrico ²⁷.

H. pylori produce citotoxicidad a nivel de la mucosa gástrica debido a un sistema de secreción bacteriana tipo IV, que permite introducir ácido nucleicos (DNA) y proteínas al interior de las células epiteliales gástricas, con lo cual se introduce toxinas y DNA que produce alteración en la reproducción celular, constituyendo el inicio de una neoplasia ²⁸.

El sistema de secreción tipo IV está constituido por 12 genes ubicados en una región genómica de 37 kb denominada “Isla de patogenicidad CagA o Cag-PAI”, que facilita la inyección de proteínas con actividad citopática como CagA y Vac A. Además, posee fosfolipasas que hidrolizan las membranas celulares, lo cual conlleva a la liberación de lisolecitinas, originando úlceras en la mucosa gástrica. También posee lipopolisacáridos (LPS), peptidoglucanos que estimulan a una gran variedad de receptores celulares como el Nod 1, los cuales ejercen un importante efecto quimiotáctico sobre los eosinófilos y neutrófilos, y facilitan su reclutamiento y proliferación ²⁹.

Entre los diversos factores que contribuyen a la colonización de la mucosa gástrica tenemos:

Ureasa: Hidroliza la urea en amonio (NH_4^+) y dióxido de carbono (CO_2). Proporciona un pH neutro alrededor del microorganismo, que le permite evadir las propiedades bactericidas del ácido clorhídrico (HCl). El amonio producido aumenta el pH, elevándolo hasta 6 o 7 en su entorno, con lo que puede llegar a colonizar la superficie de las células de la mucosa y submucosa. Además, produce necrosis tisular afectando la microcirculación y al epitelio gástrico.

Sistemas antioxidantes: Durante el proceso de colonización *H. pylori* promueve una respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos, que generan una cantidad de metabolitos reactivos del oxígeno. *H. pylori* presenta diversos mecanismos para eliminar estos metabolitos. Entre los sistemas enzimáticos de detoxificación están: la enzima superóxido dismutasa (cataliza la transformación del superóxido en peróxido de hidrogeno), la catalasa o peroxidasa (cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno gaseoso) ³⁰.

H. pylori tiene diversos factores de virulencia, que se asocian con los procesos de carcinogénesis y citotoxicidad, debido al sistema de secreción bacteriana tipo IV. Entre los cuales destacan:

Isla de patogenicidad CagA (CagPAI): Locus genómico de 40 kb, que contiene genes codificantes para proteínas que participan en el sistema de secreción tipo IV. Los genes de la CagPAI están regulados por mecanismos complejos que pueden activar o inhibir procesos metabólicos, dependiendo de condiciones microambientales como el nivel de oxígeno, la osmolaridad, la fase de crecimiento bacteriano, etc. La CagPAI codifica un sistema de secreción de proteínas tipo IV que inyecta CagA y peptidoglucanos en las células de la mucosa gástrica, los cuales producen principalmente IL-8 y también IL-1 β , TNF- α y NF- $\kappa\beta$.

CagA (Citotoxina asociada al gen del antígeno A): Principal factor de virulencia del *H. pylori*, esta proteína es fosforilada por las tirosinas kinasas intracelulares, produciendo

alteraciones en la traducción de señales, que conducen a cambios proliferativos e inflamatorios asociados con el desarrollo de úlcera y tumores. Está presente en algunas cepas de *H.pylori*.

VacA (Citotoxina de vacuolización A): Induce la formación de vacuolas dentro de la célula, que impide la fagocitosis, altera la presentación antigénica y promueve la apoptosis de la célula epitelial. Está asociada al desarrollo de úlcera y adenocarcinoma gástrico. Distinto de lo que sucede con el gen *cagA*, todas las cepas de *H. pylori* son vacA positivas³⁰.

2.2.3 Epidemiología

Existen enormes diferencias en la prevalencia de la infección por *H. pylori* a nivel mundial debido a las diferentes condiciones socioeconómicas e higiénicas de los distintos grupos poblacionales. En China, un país con una alta prevalencia de infección por *H. pylori* y una alta incidencia de cáncer gástrico, la prevalencia media ponderada de infección por *H. pylori* fue del 55%, la prevalencia fue mayor en la población rural con respecto a la población urbana. En Estados Unidos, la prevalencia de infección por *H. pylori* es 35%; sin embargo, este porcentaje es mayor cuando se mide en población afroamericana e hispana con bajo nivel de socioeconómico. La recurrencia de *H. pylori* continua siendo un problema a nivel mundial, debido a que está asociado con las condiciones de vida y el estatus socioeconómico. El riesgo de recurrencia anual fue de 3,4% en los países desarrollados y 8,7% en los países en vías de desarrollo⁵.

En el Perú, entre 1985–2002, las características epidemiológicas en la población de bajo nivel socioeconómico permanece mayor al 80%; mientras que en los estratos socioeconómicos medio y alto de Lima hubo una disminución sostenida (de 83,3% a 58,7%). Además, no hay diferencia en la prevalencia de *H. pylori* en las tres regiones geográficas (costa, sierra y selva) en el nivel socioeconómico bajo¹¹.

2.2.4 Manifestaciones clínicas

Esencialmente, todas las personas colonizadas por *H. pylori* tienen respuestas inflamatorias a nivel del tejido gástrico (gastritis activa crónica), pero menos del 15% desarrolla síntomas. Una úlcera se define como la pérdida de integridad de la mucosa del estómago o

duodeno que produce un defecto local o excavación por el proceso inflamatorio. A nivel mundial, > 80% de úlceras duodenales y > 60% de úlceras gástricas se vinculan con el *H. pylori*. Evidencias actuales demuestran que la erradicación del *H. pylori* reduce la recurrencia de úlcera péptica ³¹.

La sintomatología se presenta como dolor epigástrico; sin embargo, los síntomas no siempre son predictivos de la presencia de úlceras. La sensibilidad epigástrica puede ser provocada en la palpación abdominal. En presencia de síntomas de alarma (pérdida de peso, saciedad precoz, hemorragia, anemia, vómitos persistentes, masa epigástrica y falta de respuesta al IBP), la endoscopia está indicada para evaluar complicaciones ³².

Durante el 2015, en el consenso global de Kyoto, se refiere que la infección por *H. pylori* puede ser causa de síntomas de dispepsia. Actualmente, no existen criterios para predecir si un paciente con dispepsia responderá de forma adecuada a la terapia de erradicación. Sin embargo, el consenso indica tratamiento antibiótico a pacientes con dispepsia asociado a *H. pylori* y reevaluar en 6 meses, si persisten los síntomas se cataloga como dispepsia funcional no asociada a *H. pylori* ³³.

La relación entre *H. pylori* y enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), que incluye esofagitis erosiva, esófago de Barret y adenocarcinoma esofágica, ha sido controversial durante las últimas décadas. Estudios europeos recientes demuestran que la erradicación del *H. pylori* no contribuye a disminuir síntomas de ERGE. Sin embargo, estudios japoneses han demostrado que solo en caso de gastritis atrófica se puede establecer una relación causal con ERGE ³⁴.

La gastritis crónica atrófica, causada principalmente por *H. pylori*, puede producir lesiones precancerosas, los grados de inflamación y atrofia gástrica son significativamente más altos en pacientes colonizados con *H. pylori* cepa CagA, que produce inserción de proteínas (toxinas) y ADN al interior de la célula produciendo alteraciones en la replicación celular ³⁵.

Un metaanálisis realizado en Japón durante 2014, demostró que la recurrencia de cáncer gástrico posterior a resección endoscópica del cáncer gástrico precoz es significativamente

menor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento para erradicar *H. pylori*. Por tanto, recomiendan tratar todo paciente que se le ha realizado resección endoscópica tumoral ³⁶.

2.2.5 Diagnóstico

Los diversos métodos diagnósticos se pueden agrupar en dos tipos: los invasivos, los cuales presentan mayor sensibilidad y especificidad, pero requieren una biopsia de tejido gástrico mediante endoscopia, como el estudio histopatológico, el test rápido de ureasa (TRU), el cultivo y la reacción en cadena de polimerasa; y los no invasivos como el test del aliento con carbono 13 (¹³C), serología sérica y antígenos en heces.

Para evitar falsos negativos en las pruebas diagnósticas, en especial test de ureasa, test de aliento y antígeno en heces; el consumo de IBP debe suspenderse al menos 2 semanas, los antibióticos y compuestos de bismuto deben discontinuarse al menos 4 semanas antes. En el caso de los antiácidos y antihistamínicos, estos no alteran la sensibilidad de las pruebas ³⁷.

2.2.5.1 Métodos invasivos

- Prueba rápida de ureasa (PRU)
 - Este método diagnóstico determina la actividad de la enzima ureasa en una biopsia de mucosa gástrica. Tiene una sensibilidad aproximadamente del 90%, y la especificidad está en el rango de 95-100%. Puede producirse falsos negativos en pacientes con hemorragia GI reciente y con uso reciente de IBP, antibióticos o compuestos que contienen bismuto ².
 - Cuando se realiza una endoscopia y no hay contraindicaciones para tomar biopsias, se recomienda utilizar la PRU como examen de diagnóstico de primera línea. Se debe tomar una biopsia del corpus y una del antro. RUT no se recomienda como prueba para la evaluación de erradicación de *H. pylori* después del tratamiento ³⁸.
- Estudio histopatológico
 - La endoscopia es el método de elección para diagnosticar gastritis, para un adecuado estudio, se recomienda mínimo dos biopsias del antro (curvatura mayor y

menor de 3 cm proximal a la región pilórica) y dos biopsias de la mitad del cuerpo gástrico. Se utiliza de rutina la tinción de hematoxilina y eosina, esta detecta *H. pylori* e identifica el tipo de gastritis. En algunos casos, al producirse resultados no concluyentes, se utilizan tinciones especiales como Giemsa ³⁹.

- La principal ventaja de las pruebas histológicas es la visualización directa de los cambios patológicos relacionados con la infección por *H. pylori*, esto incluye determinar la gravedad de la inflamación, el grado de atrofia gástrica, metaplasia, displasia y malignidad.
- Cultivo
 - Es la prueba más específica porque además de confirmar nuestro diagnóstico permite realizar pruebas de sensibilidad microbiana; sin embargo, tiene una baja sensibilidad debido a la dificultad para encontrar un medio de cultivo adecuado que permita un crecimiento bacteriano adecuado.
- Pruebas moleculares
 - La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una prueba molecular altamente precisa para detectar distintos genotipos bacterianos de *H. pylori*. Se realiza en muestras de tejido y heces, además identifica genes relacionados con la resistencia a antibióticos y virulencia. Sin embargo, por su alto costo su uso queda reservado para estudios de investigación y epidemiológicos.
 - La hibridación fluorescente in situ (FISH) es una técnica recientemente desarrollada, que se utiliza para detectar la resistencia de *H. pylori* a la claritromicina, esta permite la detección simultánea de *H. pylori* y la resistencia a macrólidos, se realiza en biopsias gástricas usadas para la evaluación histológica.

2.2.5.2 Métodos no invasivos

- Test de aliento con isotopo no radioactivo (¹³C)
 - Consiste en que una persona bebe una solución marcada con un isotopo no radioactivo (¹³C) y después sopla en el interior de un tubo. De existir ureasa, la urea

es hidrolizada y se detecta en muestras de aliento del CO₂ marcado. Es muy utilizada para evaluar efectividad de un esquema de tratamiento antibiótico, su utilidad como prueba diagnóstica es discutida porque se altera por el consumo previo de antibióticos e IBP. Sin embargo, en caso existiera fracaso a 2 esquemas de tratamiento, idealmente se debería realizar biopsia gástrica. Actualmente, no se recomienda realizar test de aliento con ¹⁴C, debido a que se utiliza un isótopo radioactivo que produce un alto grado de radiación ⁴⁰.

- De acuerdo al consenso Maastricht V/Florence, es la prueba no invasiva más investigada y mejor recomendada para control de tratamiento antibiótico; sin embargo, refiere que un screening con test de aliento ¹³C no es recomendable cuando la prevalencia de H. pylori en la población es menor al 10%, por el riesgo de hallarse falsos positivos y dar tratamiento de forma innecesaria ³⁸.
- Antígenos en heces
 - Es la detección cualitativa de antígeno fecal de H.pylori, su sensibilidad y especificidad depende de que el inmunoensayo enzimático (ELISA) este compuesto de anticuerpos monoclonales que logren unirse específicamente a un antígeno del H. pylori ³⁸.
- Pruebas serológicas séricas
 - Algunas pruebas tienen alta sensibilidad y especificidad, pero su rendimiento varía dependiendo del lugar donde se realice la prueba y la composición antigénica de las cepas circulantes. Por lo tanto, estos marcadores deben estar validados localmente. Esto se puede realizar analizando el suero de pacientes con H. pylori mediante métodos invasivos (histología, cultivo, PCR) ³⁸.

2.2.6 Tratamiento

El H.pylori reside habitualmente dentro de la mucosa gástrica, por lo general permanecen en un estado viable no replicativo, que convierte a la bacteria en fenotípicamente resistente, dado que se reduce la actividad antibiótica. Este estado es mucho más frecuente cuando el pH gástrico oscila entre 3 y 6 ².

Cuando el pH gástrico sube, la bacteria entra en un estado replicativo, donde se hace más susceptible a los antibióticos. Por lo tanto, es necesario la supresión ácida, para que se produzca mayor actividad bactericida del esquema antibiótico frente al *H. pylori* ¹.

Los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) son los fármacos supresores de ácido más utilizados en los esquemas antibióticos para *H.pylori*, cuyo mecanismo de acción es inhibir la bomba Na/K/ATPasa, impidiendo la secreción de H⁺ a la mucosa gástrica ⁴¹.

Durante el 2015, aparece vonoprazan, cuyo mecanismo de acción es similar a los IBP, sin embargo, a diferencia de los IBP, vonoprazan inhibe el canal de K de la bomba Na/K/ATPasa en una forma competitiva y reversible ⁴¹.

La elección del tratamiento de primera línea para la infección gástrica por *H. pylori* depende principalmente de la tasa de resistencia bacteriana a los antibióticos prescritos, esta varía en relación al área geográfica y las características de la población. Entre las distintas terapias antibióticas tenemos:

2.2.6.1 Terapia triple clásica (IBP, claritromicina y amoxicilina)

- Es el tratamiento más antiguo, aun se sigue usando en algunos países, siempre que la tasa de resistencia a claritromicina es menor al 15%.
- La racionalidad de este esquema radica en que la amoxicilina actúa debilitando la pared bacteriana en la primera fase del tratamiento, bloqueando los canales de salida de la bacteria, lo cual permite que la claritromicina pueda actuar a nivel de los ribosomas en la segunda fase de tratamiento, mejorando su eficacia.
- En Perú, *A. Escala, A. Jiménez Carranza, A. Bussalleu* en 2014, se encontró que el 95,5% de gastroenterólogos usa IBP + amoxicilina + claritromicina como terapia de primera línea para erradicar *H. pylori*. Otro es el caso de España, en un conceso realizado en el 2016, la eficacia de la terapia triple clásica en los estudios publicados ha sido inferior al 75%. Utilizando la terapia triple durante 14 días con dosis altas de IBP se consiguió incrementar la eficacia hasta el 81%.

2.2.6.2 Terapia secuencial

- Este esquema empezó a utilizarse en Italia, donde se tenía tasas altas de resistencia a claritromicina y metronidazol; esta consiste en administrar cada 12 horas un IBP y amoxicilina 1g durante 5 días, seguido por un esquema triple formado por IBP, claritromicina, y un nitroimidazol (metronidazol o tinidazol) cada 12 horas por otros 5 días. En el año 2013, fue realizado un metaanálisis en Inglaterra, donde se comparó la tasa de erradicación de la terapia secuencial con la triple terapia. La tasa de erradicación con la terapia secuencial tuvo una tasa erradicación similar a la triple terapia clásica durante 14 días.

2.2.6.3 Terapias cuádruples sin bismuto

- La eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto depende de la tasa de cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina y metronidazol (resistencia dual o doble). De acuerdo a la IV Conferencia Española sobre tratamiento de la infección por *H. Pylori* recomienda como tratamiento de primera línea una terapia cuádruple sin bismuto, por la elevada resistencia a claritromicina en España.
- El tratamiento concomitante consiste en la administración conjunta de IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante 14 días. Se recomienda como la mejor alternativa actual a la terapia triple clásica en lugares con tasas de resistencia alta a claritromicina.

2.2.6.4 Terapia cuádruple con bismuto

- Constituye el esquema terapéutico de segunda línea más utilizado, uso frecuente en áreas geográficas con elevada resistencia a múltiples antibióticos donde la terapia triple clásica y cuádruple sin bismuto no tiene buena eficacia. El esquema clásico consiste en IBP cada 12 horas, bismuto cada 6 horas, tetraciclina cada 6 horas y metronidazol cada 8 horas. La combinación de bismuto con otros antibióticos tiene efecto sinérgico que incrementa la eficacia antibiótica.

- Definiciones Conceptuales

- *Helicobacter Pylori*: Bacilo Gram negativo productor de ureasa, constituye la principal etiología de gastritis asociada a complicaciones crónicas como úlcera péptica, linfoma gástrico y adenocarcinoma gástrico.
- Inhibidor de bomba de protones: Grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción es inhibir la bomba de potasio/protones o hidrogeniones (ATPasa - H⁺/K⁺), elemento principal del mecanismo secretor de ácido en el estómago.
- Amoxicilina: Penicilina semisintética, aminopenicilina, inhibe la transpeptidación de peptidoglucano, evitando la formación de la pared celular bacteriana.
- Claritromicina: Es un macrólido, fármacos que actúan inhibiendo síntesis de proteínas uniéndose al ribosoma bacteriano 50s.
- Triple terapia clásica: Es el tratamiento antibiótico para erradicar *H. Pylori* que consiste en usar un IBP, claritromicina y amoxicilina, el tiempo de tratamiento puede variar entre 7, 10 y 14 días.

III. Capitulo III: Hipótesis Y Variables

3.1 Hipótesis: General, Específicas

3.1.1 Hipótesis general

- La efectividad del tratamiento con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a Helicobacter Pylori tiene relación con el tiempo de tratamiento

3.1.2 Hipótesis específicas

- La efectividad de amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a Helicobacter Pylori durante 7 días de tratamiento es menor al 70%
- La efectividad de amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a Helicobacter Pylori durante 10 días de tratamiento es menor al 80%
- La efectividad de amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a Helicobacter Pylori durante 14 días de tratamiento es mayor al 80%

3.2 Variables principales de investigación

- Variables independientes
 - Tiempo de duración de tratamiento
 - Sexo
- Variables dependientes
 - Efectividad de la terapia clásica

IV. Capítulo IV: Metodología

4.1 Tipo y diseño de investigación

Observacional analítico retrospectivo transversal

Es retrospectivo, porque tomaremos datos de historias clínicas del año 2016; observacional porque no se efectuará intervención; analítico porque vamos a correlacionar la asociación entre efectividad de la terapia antibiótica con amoxicilina y claritromicina con relación al número de días de tratamiento recibido.

4.2 Población y muestra

4.2.1 Población

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infección por H. pylori que se atendieron en consulta externa del servicio de Gastroenterología del Hospital Grau durante el 2016.

4.2.2 Tamaño de la muestra

- Se utiliza formula de muestreo transversal, se tiene una población de 750 personas, usando un intervalo de confianza del 95%, arroja una muestra de 492 personas.

4.2.3 Criterios de selección

- Criterios de inclusión
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de infección H.pylori
- Pacientes que cumplen su tratamiento completo de H. pylori
- Pacientes que acuden por consulta externa de gastroenterología
- Criterios de exclusión

- Pacientes con alergia a algún medicamento del esquema antibiótico de la terapia clásica.
- Paciente con diagnóstico de Cáncer Gástrico.

4.3 Operacionalización de variables

Se tienen 3 variables, de las cuales la efectividad de la triple terapia clásica es la variable dependiente, se buscará identificar asociación entre esta variable y el número de días de tratamiento. Asimismo, se determinará si el sexo es un factor que influye en la efectividad de la triple terapia clásica. El cuadro de operacionalización de variables se encuentra en el Anexo 02.

4.4 Técnica e instrumento de recolección de datos

Previa aprobación del proyecto de tesis por el Consejo de Facultad de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, se solicitará autorización a la Oficina de Capacitación del Hospital Grau para su aprobación y ejecución en el departamento de Medicina, servicio de Gastroenterología en el área de consulta externa. Se utilizará una ficha de recolección de datos para recoger la información requerida. (Anexo 03)

4.5 Recolección de datos

Una vez aprobado la realización del proyecto de Tesis por el Director del Hospital de Emergencias Graú y la Oficina de Capacitación del mismo, se accederá al Sistema General de Servicios de Salud (SGSS) de Essalud, la cual es una base de datos que contiene resultados de los test de aliento con ^{13}C como control luego de recibir el esquema antibiótico respectivo, además contiene el número de días que se indicó el tratamiento.

4.6 Procesamiento y plan de análisis de datos

Se utilizará un muestreo probabilístico aleatorio con porcentajes proporcionales por cada mes del año 2016. Para el procesamiento de datos, se utilizará el programa SPSS 23.

V. Capítulo V: Resultados Y Discusión

5.1 Resultados

Se obtuvo un total de 492 muestras de test de aliento con ^{13}C en pacientes de consulta externa en el Hospital de Emergencias Graú, que habían recibido la triple terapia clásica frente a H.pylori. La efectividad de la terapia triple clásica será medida según el porcentaje de pacientes que tengan resultado negativo en la prueba del test de aliento ^{13}C según el número de días de tratamiento. El control mediante test de aliento se realizó en consulta externa al culminar el esquema antibiótico respectivo.

Se analizaron las muestras mediante SPSS utilizando la prueba chi-cuadrado para identificar relación de dependencia entre las variables de estudio con un intervalo de confianza del 95%, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla cruzada del resultado del test de aliento ^{13}C en los pacientes que recibieron 7 y 10 días

		Número de días			
		7 días	10 días		
test de aliento ^{13}C	positivo	recuento	13	224	237
			61.90%	76.70%	
	negativo	recuento	8	68	76
			38.10%	23.30%	
			21	292	313

Prueba Chi-cuadrado	
Valor (x2)	p
2.336	0.126

Tabla 1: Efectividad de la triple terapia clásica en pacientes que recibieron 7 y 10 días de tratamiento

Se encontró mayor efectividad en el grupo que recibió 10 días de tratamiento (76.7% vs 61.9%); sin embargo, al realizar la prueba chi-cuadrado, se obtuvo un valor p 0.126 mayor que 0.05, asimismo, el valor de Pearson (χ^2) 2.336, es menor al valor crítico 3.841 para un grado de libertad 1 con un intervalo de confianza del 95%. Por lo tanto, se infiere que no hay diferencia significativa en la efectividad de la triple terapia al comparar un esquema de tratamiento entre 7 y 10 días.

Tabla cruzada del resultado del test de aliento ^{13}C en los pacientes que recibieron 7 y 14 días					
			Número de días		
			7 días	14 días	
test de aliento ^{13}C	positivo	recuento	13	153	166
			61.9%	85.5%	
	negativo	recuento	8	26	34
			38.1%	14.5%	
			21	179	200

Prueba Chi-cuadrado	
Valor (x2)	p
7.4	0.007

Tabla 2: Efectividad de la triple terapia clásica en pacientes que recibieron 7 y 14 días de tratamiento

Se encontró mayor efectividad en el grupo que recibió 14 días de tratamiento (85.5% vs 61.9%); al realizar la prueba chi-cuadrado, se obtuvo un x^2 igual a 7.400, siendo mayor al valor crítico 3.841 para un grado de libertad 1 con un intervalo de confianza del 95%. Asimismo, el valor p 0.007 es menor que 0.05. Por lo tanto, se evidencia diferencia significativa en la efectividad de la triple terapia clásica al comparar un tratamiento de 7 y 14 días.

Tabla cruzada del resultado del test de aliento ^{13}C en los pacientes que recibieron 10 y 14 días					
			Número de días		
			10 días	14 días	
test de aliento ^{13}C	positivo	recuento	224	153	377
			76.7%	85.5%	
	negativo	recuento	68	26	94
			23.3%	14.5%	
			292	179	471

Prueba Chi-cuadrado	
Valor (x2)	p
5.334	0.021

Tabla 3: Efectividad de la triple terapia clásica en pacientes que recibieron 10 y 14 días de tratamiento

Se encontró mayor efectividad en el grupo que recibió 14 días de tratamiento (85.5% vs 76.7%); al realizar la prueba chi-cuadrado, se obtuvo un χ^2 de 5.334 mayor al valor crítico 3.841 para un grado de libertad 1 con un intervalo de confianza del 95%. Asimismo, el valor p 0.021 es menor que 0.05. Por lo tanto, se evidencia diferencia significativa en la efectividad de la triple terapia clásica al comparar un tratamiento de 10 y 14 días.

Tabla cruzada del resultado del test de aliento ¹³ C según número de días de tratamiento						
			Número de días			
			7 días	10 días	14 días	
test de aliento ¹³ C	positivo	recuento	13	224	153	390
			61.9%	76.7%	85.5%	
	negativo	recuento	8	68	26	102
			38.1%	23.3%	14.5%	
			21	292	179	492

Prueba Chi-cuadrado

Valor (χ^2)	p
9.209	0.010

Tabla 4: Efectividad de la triple terapia clásica entre esquemas de tratamiento

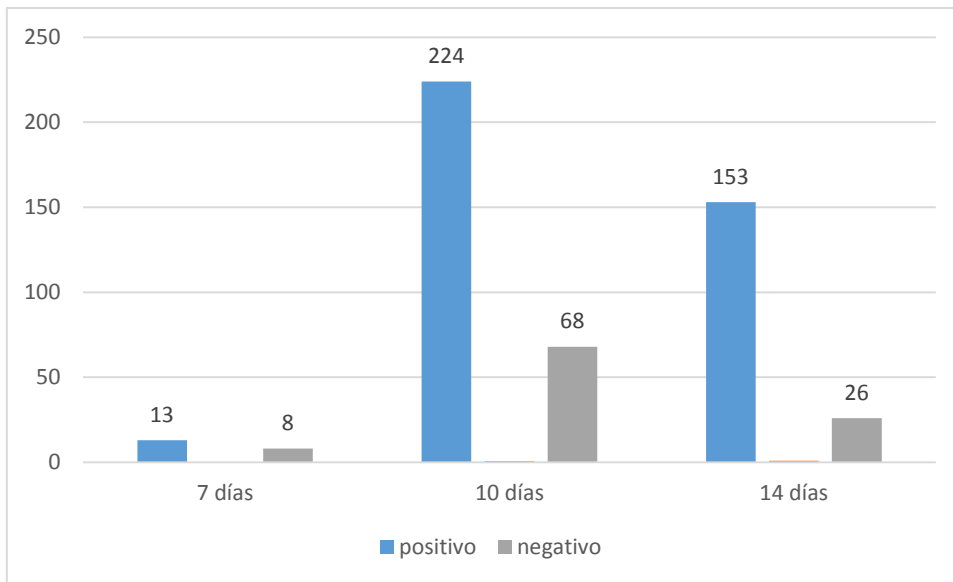


Gráfico 1: Resultados del test de aliento según tiempo de tratamiento

Los resultados muestran mayor efectividad de la terapia antibiótica en el grupo de pacientes que recibió un esquema de 14 días, se realizó la prueba chi cuadrado hallando un valor p 0.010, menor al valor de 0.05 que corresponde a un intervalo de confianza del 95%; asimismo se obtuvo un χ^2 de 9.209 mayor que el valor crítico de 5.9915 correspondiente para un grado de libertad 2. Por lo tanto, se infiere que existe una asociación entre la efectividad de la terapia antibiótica y el número de días del esquema de tratamiento

Tabla cruzada del resultado del test de aliento ¹³ C según sexo					
			sexo		
			masculino	femenino	
test de aliento ¹³ C	positivo	recuento	131	259	390
			80.90%	78.50%	
	negativo	recuento	31	71	102
			19.10%	21.50%	
			162	330	492

Prueba Chi-cuadrado	
Valor (x2)	p
0.347	0.541

Tabla 5: Efectividad de la triple terapia clásica con relación al sexo

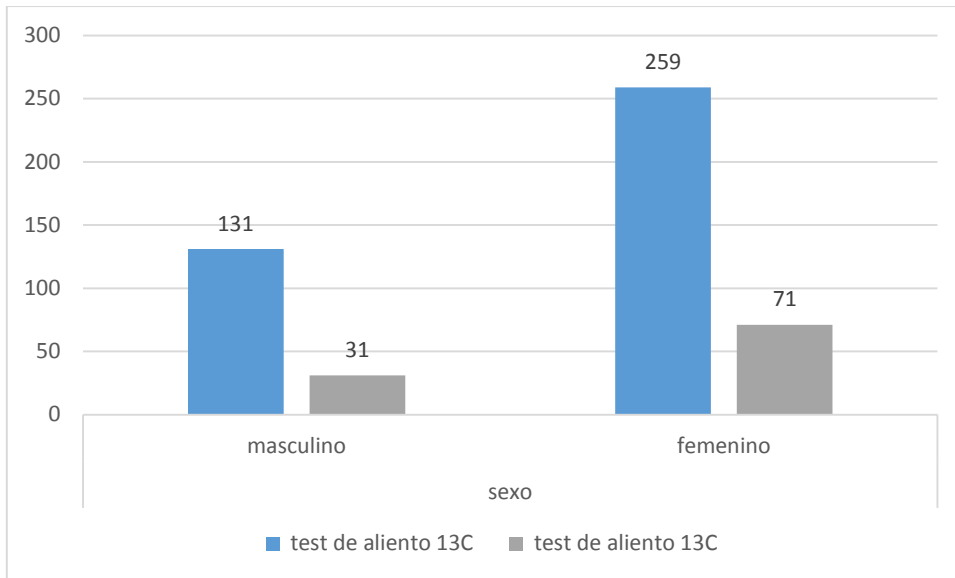


Gráfico 2: Resultados del test de aliento según sexo

Se encontró que el sexo masculino tuvo mayor tasa de erradicación (80.9%), sin embargo, se encontró un valor p 0.541 muy superior a 0.05, por tanto, no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa, por lo que la diferencia encontrada podría deberse al azar.

5.2 Discusión de resultados

La infección por *H.pylori* afecta a casi la mitad de la población a nivel mundial, con aumento de prevalencia en lugares con nivel socioeconómico bajo y malas condiciones de salubridad, esta bacteria es responsable de producir complicaciones como gastritis crónica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y el linfoma MALT. Los algoritmos para un correcto tratamiento antibiótico han sido modificados debido al aumento de la tasa de resistencia debido al uso irracional de antibióticos entre otras causas ¹.

De acuerdo a las guías de práctica clínica más actualizadas de mayor importancia mundial (Consenso de Toronto 2016 y Maastricht V/Florence 2016), el tratamiento frente a *H.pylori* varía de acuerdo al área geográfica, entonces para sugerir una adecuada terapia antibiótica se realizan estudios clínicos y epidemiológicos, generalmente no se realiza estudios moleculares (PCR) para identificar los genes que confieren la resistencia hacia determinado antibiótico. La mayor parte de estudios se basan en estudiar la efectividad de diversos esquemas de tratamiento. Con respecto a la triple terapia clásica, se recomienda como

tratamiento de primera línea con un esquema de 14 días y su utilización queda limitada en lugares donde la resistencia antibiótica a la claritromicina sea menor al 15% ^{2,31}.

En México, González-Huezo M, A. Rojas-Sánchez A, Rosales S y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo transversal, hallando una efectividad de la triple terapia clásica del 65%. Por otro lado, nuestro estudio halló una efectividad mayor al 85% con 14 días de tratamiento, entonces, la triple terapia clásica puede utilizarse como terapia de primera línea en nuestro país ²⁰.

Asimismo, existen estudios en Latinoamérica, como el realizado por Soto J, Rojas M, Diaz B en Cuba durante el 2016, el cual concluye que la triple terapia clásica con un esquema de 10 días de tratamiento presenta una efectividad del 93.7%. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio demuestran una diferencia significativa en la efectividad de la terapia triple clásica entre 10 y 14 días, inclusive la efectividad con un esquema de 10 días se encuentra por debajo de las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica, se establece la utilidad de la terapia triple clásica con un único esquema de 14 días como tratamiento de primera línea ¹⁸.

No se obtuvo una adecuada cantidad de muestras de pacientes que recibieron esquema antibiótico por 7 días, debido a que desde hace varios años no es avalada por las guías de práctica clínica. Se encontró una efectividad menor al 70% corroborando la hipótesis planteada.

Se encontró que el 76,7% de pacientes que recibieron la triple terapia clásica por 10 días tuvieron un resultado negativo en el test de aliento con ¹³C, este valor denota una efectividad menor a la recomendada por el congreso de Toronto 2016 para el uso de la triple terapia clásica ².

La mayoría de pacientes, que se controlaron mediante test de aliento, recibieron 10 días de tratamiento. Esto se observa porque la mayoría de médicos opta por un esquema de 10 días al usar la triple terapia clásica, según una encuesta realizada a gastroenterólogos en el 2014 para conocer cómo manejan la infección por H. pylori, refiere que el 95% utiliza la triple terapia clásica como tratamiento de primera línea, pero con esquemas de 7 y 10 días ¹⁰.

Nuestro estudio demuestra que un esquema antibiótico por 10 días, no consigue una efectividad adecuada, es decir, por lo menos una tasa de erradicación del 85%.

En nuestro estudio, se encontró que existe una dependencia entre las variables efectividad de la terapia antibiótica y número de días de tratamiento, en el caso de 14 días se obtuvo una efectividad del 85.5%, con lo cual se comprueba la factibilidad de utilizar la triple terapia clásica como esquema antibiótico de primera línea.

En la última década, según un metaanálisis realizado en Portugal durante el 2015 por Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B, se halló mayor prevalencia de complicaciones gástricas por H.pylori en el sexo masculino. En nuestro estudio, al realizar el muestreo, se halló una mayor cantidad de pacientes de sexo femenino, más del doble, no se halló diferencia significativa en la efectividad de la triple terapia en relación al sexo; contrario a los hallazgos de metaanálisis que encuentran mayores complicaciones en el sexo masculino³.

VI. Capítulo VI: Conclusiones Y Recomendaciones

6.1 Conclusiones

- La efectividad de la triple terapia clásica está asociada con el número de días de tratamiento administrado, a mayor número de días de tratamiento aumenta la efectividad de la triple terapia clásica
- La efectividad de 7 días de tratamiento con la triple terapia clásica es menor al 85%
- La efectividad de 10 días de tratamiento con la triple terapia clásica es menor al 85%
- La efectividad de 14 días de tratamiento con la triple terapia clásica es mayor que al 85%, por tanto es correcto su uso como tratamiento de primera línea frente a H.pylori
- El sexo es un factor que no determina la efectividad de la triple terapia clásica

6.2 Recomendaciones

- Realizar un estudio prospectivo para comparar la efectividad de la triple terapia clásica y otros esquemas terapéuticos actuales como la terapia cuádruple concomitante
- Utilizar pruebas diagnósticas invasivas que incluyan control de biopsia post tratamiento de la triple terapia clásica, para tener una mayor certeza sobre la efectividad del tratamiento
- Estudiar factores de riesgo asociados al aumento de la resistencia antibiótica y mala adherencia al tratamiento antibiótico
- Estandarizar el esquema de 14 días de la triple terapia clásica como tratamiento de primera línea

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Name of Journal: World Journal of Clinical Cases ESPS Manuscript NO: 19190 Manuscript Type: REVIEW Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. 2016
2. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* [Internet]. Julio 2016
3. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Dig Liver Dis* [Internet]. Julio 2017
4. Morais S, Costa AR, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Contemporary migration patterns in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *Helicobacter* [Internet]. Junio 2017
5. Hu Y, Zhu Y, Lu N-H. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. Mayo 2017
6. Zegarra Chang A, Bravo Paredes E, Prochazka Zárate R, Piscocoya Rivera A, De los Ríos Senmache R, Pinto Valdivia JL, et al. Estudio Piloto: terapia secuencial en la erradicación del *Helicobacter Pylori* en el Hospital Cayetano Heredia. *Rev Gastroenterol Perú*. 2011;31(1):21–25.
7. Martínez JD, Henao SC, Lizarazo J. Resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* en América Latina y el Caribe. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2014;29(3).
8. Ramos AR, Sánchez RS. *Helicobacter pylori* 25 años después (1983-2008): epidemiología, microbiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Gastroenterol Perú*. 2009;29(2):158–170.
9. Teng AM, Kvizhinadze G, Nair N, McLeod M, Wilson N, Blakely T. A screening program to test and treat for *Helicobacter pylori* infection: Cost-utility analysis by age, sex and ethnicity. *BMC Infect Dis* [Internet]. Diciembre 2017
10. Perez-Reyes AYE, Carranza AEJ, Rivera AB. ¿Cómo manejan la infección por *Helicobacter pylori* los médicos gastroenterólogos del Perú? Estudio basado en una encuesta realizada en el 2014. *Rev Gastroenterol Perú*. 2017;35(4):295–305.

11. Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H, Chacaltana Mendoza A, Guzmán Calderón E, Dávalos Moscol M, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. *Rev Gastroenterol Perú*. 2016;36(1):49–55.
12. Sierra F, Forero JD, Rey M. Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. Enero 2014
13. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl AG, Gisbert JP. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterológica Latinoam*. 2017;47(1):75–85.
14. Giorgetti G, Picchio M, Brandimarte G. Decreasing TA Elisei. Decreasing efficacy of the standard seven-day triple therapy containing amoxicillin and clarithromycin in curing *Helicobacter pylori* infection in clinical setting in Italy: a 10-year follow-up study. *Panminerva Med*. marzo de 2014;57–61.
15. Torrico Guillen D. Terapia secuencial para la erradicación de *Helicobacter pylori*: ¿superior a la triple terapia estándar? *Gac Médica Boliv*. 2015;37(2).
16. 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* [Internet]. 2013
17. Chen Y-I, Fallone CA. A 14-day course of triple therapy is superior to a 10-day course for the eradication of *Helicobacter pylori*: a Canadian study conducted in a ‘real world’ setting. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(8):e7–e10.
18. Alonso Soto J, Rojas Guerrero M, Díaz Rondón B, Arocha Stalella K, Manzano Carbonell T, Chao González L. Terapia clásica frente a terapia secuencial en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Cuba Med*. 2016;55(3):211–223.
19. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Forman D, Oderda G, Calvet X, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. En: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013
20. González-Huezo MS, Rojas-Sánchez A, Rosales-Solís AA, Miranda-Cordero RM, Hinojosa-Ruiz A, Mejía-García E, et al. Frecuencia de erradicación del *Helicobacter pylori* con triple esquema convencional en pacientes adultos del Centro Médico Issemym. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. Julio 2012

21. Campillo A, Amorena E, Ostiz M, Kutz M, LaIglesia M. Triple terapia 10 días con esomeprazol 40 mg/12 h vs. cuádruple concomitante sin bismuto como tratamiento de primera línea de la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol [Internet]. Noviembre 2016
22. Adachi T, Matsui S, Watanabe T, Okamoto K, Okamoto A, Kono M, et al. Comparative Study of Clarithromycin- versus Metronidazole-Based Triple Therapy as First-Line Eradication for *Helicobacter pylori*. Oncology [Internet]. 2017
23. Preda CM, Proca D, Sandra I, Fulger LE, Horeanga BC, MANUC M, et al. A Comparative Study of Efficacy and Safety of Two Eradication Regimens for *Helicobacter pylori* Infection. Maedica. 2017;12(3):157.
24. Jung JH, Cho IK, Lee CH, Song GG, Lim JH. Clinical Outcomes of Standard Triple Therapy Plus Probiotics or Concomitant Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Gut Liver [Internet]. Diciembre 2017
25. Pfaller M Rosenthal. Microbiología Médica. 7ma ed. España: Elsevier; 2014. 283-286 pág.
26. Correa S, Cardona AF, Correa T, Correa LA, García HI, Estrada S. Prevalencia de *Helicobacter pylori* y características histopatológicas en biopsias gástricas de pacientes con síntomas dispépticos en un centro de referencia de Medellín. Rev Colomb Gastroenterol. 2016;31(1).
27. Aster J KB Abbas B. Patología estructural y funcional Robbins y Cotran. 9na ed. España: Elsevier; 2013. 776-777 p.
28. Grohmann E, Christie PJ, Waksman G, Backert S. Type IV secretion in Gram-negative and Gram-positive bacteria. Mol Microbiol [Internet]. 13 de diciembre del 2017
29. Cervantes-García E. *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. Rev Latinoam Patol Clínica Med Lab. 2016;63(2):100–109.
30. Torres Jiménez F, Torres Bayona C. Fisiopatología molecular en la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Salud Uninorte. 2016;32(3):500–512.
31. Kasper L Fauci,. Harrison Principios de Medicina Interna. 19 Edición. Vol. I. Estados Unidos: Mc Graw Hill Interamericana; 2016. 1262-1263 p.
32. Godara H, editor. The Washington manual of medical therapeutics. 34. ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkens; 2014. 640 p.

33. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut [Internet]. Septiembre 2015
34. Vasapolli R, Malfertheiner P, Kandulski A. *Helicobacter pylori* and non-malignant upper gastrointestinal diseases. Helicobacter [Internet]. septiembre de 2016 [citado el 13 de enero de 2018];21:30–3. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/hel.12337>
35. Suzuki H, Mori H. World trends for H. pylori eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by H. pylori test-and-treat. J Gastroenterol [Internet]. Noviembre del 2017
36. Yoon SB, Park JM, Lim C-H, Cho YK, Choi M-G. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Metachronous Gastric Cancer after Endoscopic Resection of Gastric Tumors: A Meta-Analysis. Helicobacter [Internet]. Agosto del 2014
37. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: Choices, opportunities and pitfalls. United Eur Gastroenterol J [Internet]. Octubre del 2015
38. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut [Internet]. Enero del 2017
39. Lan HC, Chen TS, Li AFY. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. BMC Gastroenterol. diciembre de 2012;10.
40. Ozbey G, Hanafiah A. Epidemiology, Diagnosis, and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. Ozkan H, editor. Euroasian J Hepato-Gastroenterol [Internet]. 2017
41. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut [Internet]. Septiembre 2016

ANEXOS

ANEXO A (DOCUMENTOS DE TESIS)

MATRIZ DE CONSISTENCIA

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Anexo 01 Matriz de Consistencia

Problema de investigación	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología
¿Cuál es la efectividad de la terapia antibiótica con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a infección por Helicobacter Pylori en pacientes mayores de 18 años en el Hospital Grau durante el año 2016?	<p>Objetivo General</p> <p>Determinar la efectividad del tiempo de tratamiento con amoxicilina, claritromicina e inhibidores de bomba de protones contra la infección por Helicobacter Pylori mediante el test del aliento en pacientes mayores de 18 años en el Hospital Grau durante el año 2016</p> <p>Objetivo Específico</p> <p>Determinar la efectividad de 7 días de tratamiento con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones contra Helicobacter Pylori</p> <p>Determinar la efectividad de 10 días de tratamiento con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones contra Helicobacter Pylori</p> <p>Determinar la efectividad de 14 días de tratamiento con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones contra</p>	<p>Hipótesis General</p> <p>La efectividad de amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a Helicobacter Pylori tiene relación con el número de días que se recibe de tratamiento</p> <p>Hipótesis específica</p> <p>La efectividad de amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a Helicobacter Pylori durante 7 días de tratamiento es menor al 70%</p> <p>La efectividad de amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a Helicobacter Pylori durante 10 días de tratamiento es menor al 80%</p> <p>La efectividad de amoxicilina y</p>	<p>Variable dependiente</p> <p>Efectividad de la triple terapia clásica</p> <p>Variables independientes</p> <p>Tiempo de tratamiento</p> <p>Sexo</p>	<p>Tipo y diseño de investigación</p> <p>Observacional analítico retrospectivo transversal</p> <p>Población</p> <p>Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infección por H. pylori que se atendieron en consulta externa del servicio de Gastroenterología del Hospital Grau durante el 2016.</p> <p>Tamaño de la muestra</p> <p>Se utiliza formula de muestreo transversal, se tiene una población de 750 personas, usando un intervalo de confianza del 95%, arroja una muestra de 492 personas.</p> <p>Procesamiento y análisis de datos</p> <p>Se utilizará un muestreo probabilístico</p>

	Helicobacter Pylori Identificar el sexo con mayor efectividad del tratamiento antibiótico con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones	claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a Helicobacter Pylori durante 14 días de tratamiento es mayor al 80%		aleatorio con porcentajes proporcionales por cada mes del año 2016. Para el procesamiento de datos, se utilizará el programa SPSS 23.
--	--	---	--	---

Anexo 02 Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTOS
Efectividad de terapia triple clásica	Es la terapia antibiótica compuesta por claritromicina, amoxicilina y un	Es el porcentaje de pacientes que habiendo recibido la triple terapia clásica presentan	RAZON	CUANTITATIVA	Test del aliento positivo Test del aliento negativo	Test del aliento C13

	inhibidor de bomba de protones	test del aliento de ureasa negativo				
Tiempo de tratamiento	Tiempo que el paciente va recibir el esquema antibiótico	Tiempo que el paciente va recibir el esquema antibiótico	ORDINAL	CUANTITATIVA	7 DIAS 10 DIAS 14 DIAS	Ficha de Evaluación
Sexo	Grupo al que pertenece los seres humanos de cada género	Definido por los caracteres sexuales del individuo evaluado	NOMINAL	CUALITATIVA	Femenino Masculino	Ficha de evaluación

ANEXO N° 03 - INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA TECNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA N°

HISTORIA CLINICA

1. Edad: _____ años.

2. Sexo: (M) (F)

3. Alergia a medicamentos _____

4. Tiempo de tratamiento

7 DIAS

10 DIAS

14 DIAS

5. Test del aliento ¹³C

POSITIVO

NEGATIVO