



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN**

Efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.

## **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Gastroenterología

### **AUTOR**

Perez Tipacti, Angel Wilfredo

ORCID: 0009-0001-4165-7717

### **ASESOR**

Méndez Villafuerte, Edson

ORCID: 0009-0002-3350-1250

**Lima, Perú**

**2024**

## **Metadatos Complementarios:**

### **Datos de autor**

Perez Tipacti, Angel Wilfredo

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI:

Número de documento de identidad del AUTOR: 08762827

### **Datos de asesor**

Méndez Villafuerte, Edson

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 45976037

### **Datos del Comité de la Especialidad**

PRESIDENTE: Becerra Ulfe, Jaime Víctor

DNI: 07785255

Orcid: 0000-0002-2802-4106

SECRETARIO: Alba Rodríguez, María Esther

DNI: 07886081

Orcid: 0000-0001-6912-7593

VOCAL: Davalos Moscol, Milagros Beatriz

DNI: 06732123

Orcid: 0000-0001-7248-767X

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.19

Código del Programa: 912359

## ANEXO N°1

### DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Angel Wilfredo Perez Tipacti, con código de estudiante N° 202020982, con DNI N° 08762827, con domicilio en la Av. San Bartolo Mz. H Lote 3, distrito de San Bartolo , provincia y departamento de Lima, en mi condición de Médico Cirujano de la Escuela de Residencia Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:

El presente Proyecto de Investigación titulado: **“EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CUÁDRUPLE COMPARADA CON LA TERAPIA TRIPLE EN EL TRATAMIENTO DE HELICOBACTER PYLORI DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2023.”** es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del MC Edson Méndez Villafuerte, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc.; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 16% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 30 de Enero de 2024



Firma

Angel Wilfredo Perez Tipacti

DNI 08762827

# Efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento de Helicobacter pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023

## INFORME DE ORIGINALIDAD

16%

INDICE DE SIMILITUD

16%

FUENTES DE INTERNET

6%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	4%
2	<a href="https://alicia.concytec.gob.pe">alicia.concytec.gob.pe</a> Fuente de Internet	3%
3	<a href="https://doku.pub">doku.pub</a> Fuente de Internet	2%
4	<a href="https://revistamedicinainterna.net">revistamedicinainterna.net</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="https://vinv.ucr.ac.cr">vinv.ucr.ac.cr</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="https://inicib.urp.edu.pe">inicib.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
7	Elena Pérez-Arellano, María Isabel Rodríguez-García, Ana Belen Galera Rodenas, Emilio de la Morena-Madrigal. "Erradicación de la infección por Helicobacter pylori con una nueva terapia cuádruple basada en bismuto	1%

# en la práctica clínica", Gastroenterología y Hepatología, 2018

Publicación

---

8	<a href="http://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a>	1 %
<hr/>		
9	<a href="http://cybertesis.urp.edu.pe">cybertesis.urp.edu.pe</a>	1 %
<hr/>		
10	<a href="http://repositorio.unc.edu.pe">repositorio.unc.edu.pe</a>	1 %
<hr/>		
11	<a href="http://www.slideshare.net">www.slideshare.net</a>	1 %
<hr/>		
12	Submitted to Universidad de San Martín de Porres	1 %
<hr/>		

---

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

## RESUMEN DEL PROYECTO

**Objetivo:** Determinar la efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori* del Consultorio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.

**Métodos:** El presente estudio es de tipo observacional, analítico, de corte transversal retrospectivo, razón por la cual obtendremos resultados cualitativos en las variables indicadas en el historial clínico del año 2023; la investigación no modificará ninguna variable, se registrará lo que está descrito en las historias.

La **muestra** estará constituida por 30 pacientes con tratamiento de terapia cuádruple considerándolas como casos: 30 con tratamiento de terapia triple para los controles se calculará el tamaño de la muestra y se selecciona 1 control para cada caso resultando 30 controles de *Helicobacter pylori* que asisten al Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, terapia triple, terapia cuádruple, tratamiento.

## INDICE

	<b>Página</b>
Carátula	i
Metadatos complementarios	ii
Resumen	iii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción de la realidad problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Línea de Investigación	3
1.4 Objetivos	4
1.4.1 General	4
1.4.2 Específico	4
1.5 Justificación del Estudio	4
1.6 Delimitación	5
1.7 Viabilidad	6
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes de la Investigación	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Hipótesis de investigación	18
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA</b>	
3.1 Tipo del estudio	18
3.2 Diseño de la investigación	19
3.3 Población	19
3.4 Muestra	19
3.4.1 Selección de la muestra	20
3.4.1.1 Criterios de inclusión	20
3.4.1.2 Criterios de exclusión	21
3.5 Variables del estudio	21
3.5.1 Definiciones conceptuales	21
3.5.2 Operacionalización de variables	22
3.6 Técnicas e instrumento de recolección de datos	23
3.7 Procesamiento de datos y plan de análisis	23
3.8 Aspectos éticos de la investigación	23
3.9 Limitaciones de la investigación	24
<b>CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA</b>	
4.1 Fuente de financiamiento	24
4.2 Recursos humanos y materiales	24
4.3 Cronograma	24
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	31
2. Solicitud de permiso institucional	32
3. Instrumento de recolección de datos	33
4. Solicitud de evaluación por comité de ética URP	34

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la realidad problemática**

Existen evidencias que indican que el *Helicobacter pylori* tiene un rol importante en su fisiopatología en relación a la aparición de úlceras pépticas. En la actualidad, debido a su cercanía con la neoplasia gástrica, las heridas crónicas son vistas como una epidemia de la centuria XXI. Numerosas etiologías señaladas con esta patología incluyen la transmisión por *Helicobacter pylori*, la tensión, fumar, alimentación deficiente y recurrente consumo de AINES. Esta última tiene una mayor relevancia en la aparición de úlceras patógenas. (1)

La bacteria gramnegativo con forma helicoidal y flagelo se denomina *Helicobacter pylori* (HP). Estas bacterias poseen situaciones de defensa que les permiten resistir la acidez estomacal, proliferar en ese medio y provocar enfermedades gastroduodenales. (2)

Fue publicada por la OMS en 2017, en uno de los gérmenes con mayor prioridad 2 (alta) por su resistencia al antibiótico de la claritromicina; la misma entidad mundial también la categoriza como un carcinogénico de tipo I. (3, 4).

En América Latina, la predominancia de sucesos es del 79,4%, variando desde el 70,1% y el 84,7%. (5)

Las tres regiones geográficas del Perú -costa, sierra y selva- tienen la misma prevalencia de HP en el nivel socioeconómico más bajo. Las características epidemiológicas y clínicas de la infección por HP están variando significativamente en nuestro país; como resultado, el porcentaje de personas con nivel socioeconómico bajo se ha mantenido constante en >80%, mientras que ha habido una disminución constante en aquellos con nivel socioeconómico medio y alto en Lima, pasando de 83,3% a 58,7%. (6)



La variedad de estudios utilizados para hacer la especificación incluye procedimientos + menos intrusivos como pruebas de aliento, exámenes de heces o sangre, así como técnicas más invasivas como la endoscopia con biopsia. (7)

En nuestro territorio nacional, Perú, los estudios indican que el 95,5% de los servicios de gastroenterología emplean la terapia estándar triple como primera línea de tratamiento, con una duración de tratamiento de 7 a 10 días, presentando menor tasa de éxito en la erradicación en comparación con el tratamiento por 14 días que presenta una tasa de erradicación mayor del 85%, en cuanto la terapia cuádruple se utiliza como segundo esquema (8, 9)

En los últimos años, la atención se ha centrado principalmente en el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*; sin embargo, aún no se ha determinado la terapia óptima de primera línea, ya que depende de una serie de características personales tales como los efectos secundarios, resistencia local a los antibióticos, presentación previa. Estas variables podrían diferir no sólo entre países, sino también en regiones y/o localidades del territorio nacional. (10,11)

El presente estudio es importante por sus conclusiones útiles, ya que en nuestra realidad se utiliza mayormente para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* la terapia triple (tratamiento estándar de primera línea), esquema que presenta muchos inconvenientes en la erradicación, sea por la cantidad de días en que se prescribe o por la resistencia que se presente a alguno de los antibióticos. Por lo tanto, nos anima a explorar otras opciones de tratamiento, como lo es el tratamiento cuádruple, que se está proponiendo en la actualidad y resulta en una nueva opción de primera, que beneficiará a una población enorme de enfermos con infecciones por *H. pylori*.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema general:**

¿Cuál es la efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023?

### **1.2.2 Problemas específicos:**

1. ¿Cuál es la efectividad de la terapia cuádruple con bismuto en el tratamiento de *Helicobacter pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023?
2. ¿Cuál es la efectividad de la terapia triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023?
3. ¿Cuál es la efectividad de la terapia cuádruple en la erradicación del *Helicobacter pylori* en el Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023?
4. ¿Cuál es la eficacia en la erradicación del *Helicobacter pylori* con el tratamiento cuádruple con bismuto propuesto en el Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023?
5. ¿Cuáles son las características clínicas de pacientes diagnosticados con *Helicobacter pylori* mediante endoscopia más toma de biopsia, en Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023?
6. ¿Cuáles son los factores contribuyentes a la colonización en pacientes con *Helicobacter pylori* en el Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023?

## **1.3 Línea de Investigación**

La presente investigación se enfocará en el cumplimiento de las indicaciones de la intervención cuádruple relacionado con la terapia triple en los tratamientos del *Helicobacter pylori* actuando de mediador etiológico de la mucosa gástrica.

Esta invasión y multiplicación de gérmenes en el sistema digestivo se enmarca en la categoría de Infecciones Intestinales de las Prioridades

Nacionales del 2016 – 2021 del MINSA. Será evaluada en el Consultorio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 Objetivo general**

Determinar la efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.

### **1.4.2 Objetivos específicos**

1. Identificar la efectividad de la terapia cuádruple con bismuto en el tratamiento de *Helicobacter pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.
2. Identificar la efectividad de la terapia triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.
3. Identificar la efectividad de la terapia cuádruple en la erradicación del *Helicobacter pylori* en el Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.
4. Establecer la eficacia en la erradicación del *Helicobacter pylori* con el tratamiento cuádruple con bismuto propuesto en el Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.
5. Describir las características clínicas de pacientes diagnosticados con *Helicobacter pylori* mediante endoscopia más toma de biopsia, en Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.
6. Describir los factores contribuyentes a la colonización en pacientes con *Helicobacter pylori* en el Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.

## **1.5 Justificación del Estudio**

El *Helicobacter pylori* resulta ser una bacteria particularmente muy peligrosa, y su enfermedad es un problema sanitario mundial.

El crecimiento insostenible en los últimos años ha aumentado la resistencia a los antimicrobianos, lo que ha disminuido las tasas de erradicación

mediante la terapia convencional. Para aumentar las tasas de erradicación, por lo que se ha propuesto prolongar el curso del tratamiento.

La eficiencia de la triple terapia está disminuyendo en este ámbito, ya que, en uno de sus elementos, como la claritromicina, se está volviendo más resistente, lo que plantea estudios más actuales. Asimismo, las soluciones a los bosquejos del procedimiento son diferentes a causa de la inestabilidad genética de *Helicobacter pylori* en muchos otros territorios y a las variantes genéticas de CYP2C19, que precisa si los gérmenes son metabolizados lentamente o rápidamente. En conclusión, recomendamos la evaluación de ambas teorías filosóficas en las soluciones propuestas.

Como recomendación de segunda línea se sugiere una pauta cuádruple con Inhibidor de bomba de protones + subsalicilato de bismuto coloidal + doxiciclina + metronidazol durante 14 días.

Por estas razones al considerarse la gastritis crónica asociada a *H. pylori* una enfermedad infecciosa, debe tratarse a todos los pacientes diagnosticados de la infección independientemente de su clínica. Para afinar las actividades de prevención ya que la infección por *Helicobacter pylori* es una preocupación de salud pública, debiendo mejorar las condiciones alimentarias, practicar estilos de vida saludables con la finalidad de ir configurando políticas de mejoramiento y saneamiento urbano

## **1.6 Delimitación**

La investigación se plantea precisando la información respecto a los antecedentes en el registro estadístico de los enfermos maduros de 18 años del consultorio de gastroenterología en el Hospital María Auxiliadora durante el periodo 2022-2023, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

## 1.7 Viabilidad

La investigación es aceptable por lo se aplicará informes detallados lo que serán reforzadas con la información del historial clínico y registro de datos de todos los enfermos diagnosticados con *Helicobacter pylori* de consultorio de gastroenterología.

Asimismo, se obtendrán las autorizaciones pertinentes para recurrir a la información archivística de las historias clínicas de los pacientes de consultorio de gastroenterología a través de la base de datos estadísticas y los formularios del CIE– 10. (B98.0)

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la Investigación

#### **Internacionales:**

**Malfertheiner P, et al.** (Alemania, 2022). El estudio demuestra buena eficiencia con la terapia cuádruple al bismuto, el cuadro proyectado tal vez mejoraría en la valoración y se perfecciona por separado los elementos. Cabe destacar que, en el esquema TDA (terapia dual con altas dosis), sí se perfecciona las porciones del inhibidor en el trastorno del estómago y la amoxicilina, por eso en el presente trabajo de investigación no podría calificarse la efectividad y el incremento del LEVO (metronidazol y levofloxacino) y el subsalicilato de bismuto, debido a que los pacientes del esquema no percibieron las partes para verificación en los elementos del tratamiento. El tratamiento favorable del cuadro utilizado en el TDA es que el anteproyecto en el procedimiento en efectos desfavorables fue bastante defectuoso (16,50% vs. 36,80%), ya que podría ser la solución y muy favorablemente en los tratamientos en la eliminación muy abundante, produciendo mínimas raíces persistentes en la comunidad. (12)

**Salmanroghani H, et al.** (Tailandia, 2018), 228 pacientes con infección por *H. pylori* y úlcera duodenal sin precedentes de la terapéutica del *H. pylori* participaron en un ensayo clínico aleatorizado. Los pacientes se dividieron en dos grupos. Durante 14 días, el grupo de amoxicilina recibió 500 mg de metronidazol, 240 mg de bismuto subsalicilato y 1000 mg de amoxicilina tres veces al día. Además, recibieron 20 mg de omeprazol dos veces al día.

El grupo de tetraciclina recibirá 500 mg de metronidazol tres veces al día; omeprazol 20 mg dos veces al día, por el lapso de 14 días; subsalicilato de bismuto 240 mg y tetraciclina 500 mg, ambos cuatro veces al día. La tasa de erradicación fue mayor con el régimen de amoxicilina que con el de tetraciclina: 95,51% (el intervalo de 95%, 91.50% -99.30%) vs. 83.80% (IC 95%, 76.70% -90.80%). (13)

**Villavicencio N, et al.** (Ecuador, 2017), los autores indican sobre el *H. pylori* es gramnegativo una bacteria que contagia a más del 50% de las personas en todo el mundo. Resistencia a los antibióticos del tratamiento ha hecho fracaso de su eliminación han hecho que sea un desafío. Suponiendo que la fuente de respuesta a la terapia de erradicación no sea al menos del 80%, aún no se ha determinado la estrategia de tratamiento óptima. El objetivo del estudio era evaluar la eficacia de la terapia triple y cuádruple a la luz de la duración del tratamiento y la disminución de la prevalencia de los antimicrobianos primarios utilizados en la batalla contra *H. pylori*, los principales antimicrobianos utilizados en batalla contra *H. pylori*. (14)

**Villalón A. et al.** (Ecuador, 2017). Los inhibidores de la bomba de protones y el uso de dos o más antibióticos durante un mínimo de 14 días son la base de varias estrategias de erradicación, cada una con distintos grados de eficacia. Los planes que alcanzan una tasa de erradicación superior al 90% y dejan de utilizar claritromicina en zonas donde la resistencia al antibiótico es superior al 15% están recomendados por consenso internacional. Las investigaciones indican que esta estrategia tiene una eficacia de erradicación del 63% con una resistencia a la claritromicina del 26%. Esto indica que, en lugar de este régimen, deberían utilizarse terapias alternativas, como la terapia dual, la cuadriterapia concurrente y la cuadriterapia con bismuto, que han mostrado una mayor tasa de erradicación. (15)

**Gómez J. et al.** (España, 2017). El objetivo del estudio era evaluar la seguridad y eficacia de la terapia cuádruple, que incluía omeprazol más

"una cápsula tres en uno" que contenía subsalicilato de bismuto, metronidazol y tetraciclina (BMT0), en pacientes que habían recibido tratamiento previo para la infección por *H. pylori* y presentaban tanto nuevos fracasos como fracasos previos. El tratamiento se administró en condiciones de práctica clínica estándar. y signos del tracto gastrointestinal superior. Para determinar la erradicación se utilizó una prueba de aliento con urea negativa realizada al menos 28 días después del final del tratamiento. Tras la inclusión de 58 participantes en total, dos de ellos tuvieron que ser excluidos del ensayo porque habían vomitado al tercer y quinto día, respectivamente. Diecisiete personas, el 29,3%, declararon haber recibido tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori*. Las tasas de erradicación en el grupo de intención de tratar fueron del 82,4% (14/17) en los pacientes que recibieron tratamiento de rescate y del 97,6% (40/41) en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea. (16)

**Liou J, et al**, (Taiwán, 2016), llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado con 1.620 pacientes divididos aleatoriamente en tres grupos de trabajo: terapia concomitante (terapia triple + bismuto), terapia triple (inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina) y terapia cuádruple con bismuto (tetraciclina, bismuto, metronidazol e inhibidor de la bomba de protones). Para una terapia cuádruple con bismuto de 10 días, las frecuencias de erradicación fueron del 90,4% (488/540 [IC 95%: 87-6-92-6]), del 85,9% (464/540 [82-7-88-6]) para una terapia concurrente de 10 días, y del 83,7% (452/540 [80-4-86-6]) para una terapia triple de 14 días. La conclusión es que la terapia triple de 14 días no es tan eficaz como la terapia cuádruple con bismuto. (17)

#### **Nacionales:**

**Chicama A.** (Cajamarca 2022), para el estudio se recopiló información sobre la edad, el sexo, los resultados endoscópicos y los síntomas relacionados del paciente. El análisis reveló que la tasa de erradicación de la HP era del 65,33%. Además, se observó que el 72% de las mujeres, frente al 29% de los hombres, presentaban la infección; los síntomas que la acompañaban incluían dolores abdominales (40%), reflujo (28%),

plenitud precoz (13%), amargura en la boca (10%), náuseas (5%), ardor de estómago (4%) y hallazgos endoscópicos. Los tipos de gastritis más prevalentes fueron atrofia antral (1%), erosiva antral (37%), eritematosa (36%), nodular antral (41%), pangastritis eritematosa (6%) y pangastritis grave (3%). La triple terapia fue considerada insuficiente por la OPS, cuyos valores mínimos para reconocer una terapia como adecuada son del 72%, con una tasa de erradicación del 65,32% frente a *Helicobacter pylori*. (18)

**Manrique M.** (Lima 2020), en su investigación comparando 10 frente a 14 días para la erradicación de *Helicobacter pylori* con tratamiento triple de primera línea. Se investigaron las historias clínicas de personas con dispepsia, endoscopia gastrointestinal superior y biopsia positiva para *Helicobacter pylori*. Estos pacientes recibieron una terapia triple, consistente en amoxicilina, claritromicina y omeprazol, durante diez o catorce días. Entre cuatro y seis semanas después de la terapia, se utilizó la prueba del aliento  $^{13}\text{C}$ -UBT para determinar la erradicación. El sexo mayoritario fue el femenino (69,8%). En los regímenes de diez y catorce días, se registraron acontecimientos adversos en el 75,10% y el 77,30% de los casos, respectivamente ( $p=0,634$ ). Utilizando la triple terapia de primera línea durante 14 días, la tasa de erradicación de *H. pylori* no llegó a superar los 10 días, y la tasa de erradicación fueron inaceptables y malas, al respecto. (19)

**Salazar J.** (Piura 2020), dicho estudio trabajo con dos equipos de enfermos con tratamiento de terapia triple ( $n=160$ ) y terapia cuádruple ( $n=160$ ). El gráfico de los enfermos con esquema de **terapia triple** fue: Claritromicina 500 mg, Amoxicilina 1 g, omeprazol 20 mg, por 14 días, menos a la de aquellos en los que se empleó **terapia cuádruple**: Subsalicilato de Bismuto 524 mg, doxiciclina 100 mg, Metronidazol 500 mg, omeprazol 40mg, por 14 días (33,38 años vs 36,86 años,  $p=0,047$ ). Los síntomas constantes fueron náuseas/vómitos y los prevalentes en pacientes con esquema cuádruple vs terapia triple (40,625% vs 28,746%,  $p=0,026$ ). Con la terapia triple, la tasa de erradicación fue del 80%, y con la cuádruple, del 88,75%. Los pacientes



que recibieron terapia cuádruple tuvieron una mejor tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* que los que recibieron terapia triple ( $p=0,031$ ). (20)

**Malca J.** (Trujillo, 2020), el presente estudio buscó perfeccionar el esquema de los enfermos tratados con la bacteria del *H. pylori*, por lo cual se trabajó con dos equipos, de 100 enfermos en cada grupo a quienes se les asignó un modelo de procedimiento (triple y cuádruple adecuadamente), **Grupo I**, esquema triple tradicional: Omeprazol 20 mg, 1 pastilla, Claritromicina 500 mg, 1 pastilla, Amoxicilina 1 g, 2 pastillas de 500 mg, todas ellas cada 12 horas por 14 días. **Grupo II**, esquema cuádruple: (IBP) Omeprazol 20 mg, 1 cápsula, Subsalicilato de Bismuto 524 mg, 2 pastillas, tetraciclina 500mg, 1 pastilla cada 6 horas, Metronidazol 500 mg, 1 pastilla cada 8 horas, todo por 14 días. Este ensayo sugiere un plan de tratamiento triple con bismuto como línea inicial de procedimiento. Se utilizó una prueba de aliento para confirmar la erradicación tras 30 días de tratamiento, y la prueba z para comparar las tasas de erradicación de los dos grupos, con la predicción de que la terapia cuádruple produciría resultados superiores. (21)

**Quispe O.** (Lima, 2018), Se incluyó a pacientes mayores de dieciocho años en una investigación correlacional analítica, retrospectiva y transversal. Tras el tratamiento con la triple terapia tradicional, se examinaron 492 resultados de pruebas de aliento como control. En comparación con los pacientes que recibieron tratamiento durante 10 días (76,70%) y 7 días (61,90%), el grupo de pacientes que recibió 14 días de tratamiento fue más eficaz (85,50%); esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 9,209$ , valores de probabilidad del 95%). El número de días de tratamiento en la terapia triple estándar está correlacionado con su eficacia. (22)

## 2.2 Bases teóricas

El factor de riesgo más frecuente para el desarrollo del cáncer de estómago es la infección por *H. pylori*, que se considera un carcinógeno de categoría I. Por consiguiente, la supresión es el método más eficaz para reducir la prevalencia del cáncer de estómago (23). Por ello, la supresión es el método más eficaz para reducir la prevalencia del cáncer de estómago (23),

que es el tercer principio de muerte por cáncer a nivel mundial. (24)

En Perú, el cáncer de estómago ocupa el tercer lugar entre las mujeres, después del cáncer de mama y de cuello uterino, y el segundo entre los hombres, después del cáncer de próstata. Para ambos sexos, es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer. (25)

Los pacientes a los que se haya extirpado endoscópicamente un cáncer gástrico incipiente, un linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica (MALT) de bajo grado o una úlcera péptica o un estado activo deben ser evaluados para detectar la presencia de *H. pylori*; si los resultados de las pruebas son positivos, se aconseja un tratamiento para erradicar la infección. (26,27).

*Helicobacter pylori* se clasifica en función del examen de la secuencia 16S rRNA de sus genes, la composición de su contenido celular de ácidos grasos y la existencia de flagelos polares. Hasta ahora se han descrito treinta especies. En los cultivos actuales de *Helicobacter pylori*, la forma es espiral o bacilar (0,50  $\mu\text{m}$  x 2,40  $\mu\text{m}$ ), mientras que en los cultivos más antiguos adopta el aspecto de un coccoide. (28)

Dos mecanismos contribuyen al proceso de colonización inicial: 1) la proteína inhibidora de ácidos de la bacteria bloquea la formación de ácidos grasos, y 2) la actividad ureasa de la bacteria produce amoníaco que neutraliza los ácidos gástricos. Los productos producidos por la ureasa, la mucina, las fosfolipasas y la actividad de la citotoxina vacuolizante de tipo A (VacA), una proteína que es endocitada por las células epiteliales y luego provoca lesiones en las células a través de la creación de vacuolas, son responsables de las lesiones tisulares localizadas. (28)

Al producir proteasas que degradan el revestimiento mucoso del epitelio gástrico y enzimas ureasas que desdoblan la urea del lumen gástrico en amoníaco y anhídrido carbónico, *Helicobacter pylori* entra en el tubo digestivo por vía fecal-oral. Esto crea una capa de defensa contra el pH ácido del estómago. Se pega al ligamento de las células epiteliales del

estómago a través de determinadas proteínas. (29)

El gen asociado a la citotoxina, o Cag A, es otro componente de virulencia importante de *Helicobacter pylori*. Forma parte de una isla de patogenicidad que contiene una treintena de genes. Las estructuras que codifican estos genes sirven de jeringa para inyectar la proteína Cag A en las células epiteliales del huésped, donde altera la estructura citoesquelética normal de las células. Además, los genes Cag de la fosforibosiltransferasa isomerasa (PAI) favorecen la multiplicación de interleucina 8 (IL-8), una citocina que atrae a los neutrófilos. Las úlceras pépticas y la gastritis pueden verse exacerbadas por los neutrófilos que liberan moléculas reactivas de oxígeno y proteasas. (28)

Los adenocarcinomas gástricos, sobre todo los de tipo no cardiaco, están relacionados etiológicamente con la infección crónica por *Helicobacter pylori*. Estos tumores derivan en linfomas de bajo grado del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT). A pesar de la percepción de que las cepas de *Helicobacter pylori* son un grupo homogéneo de organismos, existe una gran variación en estas especies. (28)

Dado que la mayoría de los individuos no enferman por infecciones por *Helicobacter pylori*, principalmente las personas desconocen que las padecen porque con frecuencia no muestran síntomas.

Por lo tanto, es probable que la infección por *H. pylori* ya haya dado lugar a alguna de sus complicaciones cuando se manifiesten los signos y síntomas de la infección, en cuyo caso los síntomas suelen ser los de la complicación. Experimentamos algunos de estos síntomas:

- Ardor o dolor en el vientre;
- Dolor más fuerte cuando el estómago está vacío;
- Náuseas
- Pérdida de apetito
- Eructos regulares
- Abotagamiento

- Pérdida de peso involuntaria. (30)

Para realizar el diagnóstico se utilizan métodos endoscópicos y no endoscópicos. Los métodos pueden ser indirectos (antígenos fecales, prueba de la ureasa o una respuesta de anticuerpos que marque la enfermedad) o directos (cultivo, evidencia microscópica de la bacteria). (31)

### **Terapia triple clásica**

En el pasado, el plan de tratamiento más habitual para la infección por *H. pylori* era la terapia triple. Los siguientes medicamentos orales se toman durante un periodo de 10 a 14 días:

- Un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol 40 mg una vez al día, pantoprazol 40 mg dos veces al día, rabeprazol 20 mg dos veces al día, lansoprazol 30 mg dos veces al día u omeprazol 20 mg dos veces al día).
- Metronidazol 250 mg cuatro veces al día o amoxicilina 1 g por vía oral dos veces al día.
- 500 mg de claritromicina por vía oral dos veces al día. (32)

### **Terapias cuádruples sin bismuto**

- La tasa de cepas de *H. pylori* resistentes a metronidazol y claritromicina (también conocida como resistencia doble o dual) determina la eficacia de los tratamientos cuádruples sin bismuto. Se ha previsto que cuando esta tasa de resistencia doble sea inferior al 5, 9 y 15%, respectivamente, las terapias secuenciales, híbridas y concurrentes arrojarán tasas de curación >90%. (33)
- La administración combinada de IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante 14 días se conoce como terapia concurrente. En zonas donde hay una alta prevalencia de resistencia a la claritromicina, se aconseja como el mejor sustituto disponible de la terapia triple tradicional. (34)

### **Efectividad Terapia cuádruple con bismuto**

- El plan de tratamiento de segunda línea más popular es la terapia cuádruple con bismuto, que suele utilizarse en regiones con altas tasas

de resistencia a los antibióticos cuando la terapia triple y cuádruple tradicional sin bismuto resulta ineficaz. El régimen tradicional consiste en un IBP cada doce horas, bismuto cada 12 horas, doxiciclina (antes tetraciclina) cada 12 horas y metronidazol cada 8 horas durante 14 días. La eficacia antibiótica aumenta cuando se combinan el bismuto y otros antibióticos debido a sus efectos sinérgicos. (35)

### **Características clínicas de pacientes con H. pylori**

Menos del 15% de los individuos con una colonización por H. pylori experimentan síntomas, aunque todos presentan reacciones inflamatorias a nivel del tejido gástrico (gastritis crónica activa). Una úlcera se caracteriza por la erosión de la mucosa estomacal o duodenal, que da lugar a un defecto localizado o excavación como resultado del proceso inflamatorio. Más del 60% de las úlceras de estómago y más del 80% de las úlceras duodenales en todo el mundo están asociadas a H. pylori. Según los datos disponibles, la eliminación de H. pylori disminuye el riesgo de recaída de la úlcera péptica. (36)

Los síntomas se manifiestan como molestias epigástricas, aunque no siempre indican la presencia de úlceras. La palpación del abdomen puede provocar dolor epigástrico. Se recomienda la endoscopia para evaluar posibles problemas cuando se presentan signos de alarma (pérdida de peso, saciedad precoz, hemorragia, anemia, vómitos persistentes, masa epigástrica y falta de respuesta a los IBP). (37)

Las investigaciones de determinación emplean diversas técnicas, incluidas técnicas menos intrusivas como las pruebas de alcoholemia o los análisis de heces o sangre, y técnicas más invasivas como la endoscopia con extracción de tejidos. (38)

### **Factores contribuyentes a la colonización de HP**

La reacción inflamatoria en el estómago causada por la colonización de H. pylori se conoce como gastritis superficial crónica, e incluye la infiltración de células mononucleares y polimorfonucleares en la mucosa. A pesar de la hipogastrinemia, esta enfermedad se asocia a una mayor producción de ácido, lo que aumenta el riesgo de úlceras duodenales. El antro gástrico suele estar dañado; sin embargo, la pangastritis, que está relacionada con

la metaplasia intestinal, la reducción de la producción de ácido, la atrofia multifocal de la mucosa y un mayor riesgo de cáncer gástrico, también puede afectar al cuerpo y al fundus gástricos. (39)

Debido a un sistema de secreción bacteriana de tipo IV que permite la introducción de proteínas y ácidos nucleicos (ADN) en las células epiteliales gástricas, *H. pylori* provoca citotoxicidad a nivel de la mucosa gástrica. Estos cambios en la multiplicación celular marcan el principio de un cáncer. (40)

### **Procedimientos invasivos:**

- **Prueba rápida de ureasa (PRU).**
  - Esta técnica diagnóstica tiene una precisión del 95-100%, con una sensibilidad del 90%. Los pacientes que hayan sufrido recientemente una hemorragia gastrointestinal y que hayan utilizado fármacos que contengan bismuto, IBP o antibióticos pueden experimentar resultados falsos negativos. (41)
  - La PRU se aconseja como prueba diagnóstica de primera línea cuando se realiza una endoscopia y la recogida de biopsias no está contraindicada. Es necesario realizar una biopsia del corpus y de antro. No se aconseja utilizar la RUT como prueba para evaluar la erradicación de *H. pylori* tras el procedimiento. (42)
- **Análisis histopatológico**
  - El diagnóstico de gastritis se realiza mediante endoscopia; se aconsejan dos biopsias de la mitad del estómago y al menos dos del antro (curvaturas mayor y menor de 3 cm proximales a la zona pilórica). Es práctica habitual utilizar tinciones de hematoxilina y eosina para identificar el tipo de gastritis y detectar *H. pylori*. A menudo se utilizan tinciones especiales como la de Giemsa cuando los resultados no son claros. (43)
  - La visibilidad directa de los cambios patológicos asociados a la infección por *H. pylori*, como el grado de inflamación, atrofia gástrica, metaplasia, displasia y malignidad, es una de las ventajas de las pruebas histológicas.

- **Microbiología**

- Tiene una sensibilidad baja, ya que es difícil obtener un medio de cultivo adecuado que permita un crecimiento bacteriano suficiente, pero es la prueba más específica porque no sólo confirma nuestro diagnóstico, sino que también nos permite realizar pruebas de sensibilidad microbiana. (44)

- **Estudios moleculares**

- Una prueba molecular muy precisa para identificar diversos genotipos bacterianos de *H. pylori* es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Encuentra genomas vinculados con la virulencia y la resistencia a los antibióticos en tejidos y excrementos.
- Para averiguar si *H. pylori* es resistente a la claritromicina se utiliza un método descubierto recientemente denominado hibridación fluorescente in situ (FISH). Permite identificar el *H. pylori* y la resistencia a los macrólidos al mismo tiempo. Se realiza en muestras de estómago que se utilizan para el análisis histológico.

### **Técnicas no invasivas**

- **Prueba de aliento con isótopo no radioactivo ( $^{13}\text{C}$ ). (45)**

- El procedimiento consiste en que el usuario exhale en un tubo después de beber una solución con la etiqueta de un isótopo no radiactivo ( $^{13}\text{C}$ ) (45). Las pruebas de aliento del  $\text{CO}_2$  etiquetado se utilizan para hidrolizar e identificar la urea si la ureasa está presente. Su valor como prueba diagnóstica es discutible porque se ve afectado por el uso previo de antibióticos e IBP y se utiliza para evaluar lo bien que está funcionando un plan de tratamiento antibiótico. Sin embargo, lo ideal sería realizar una muestra de tejido del estómago si fracasan dos regímenes terapéuticos. En este momento, no se aconseja utilizar  $^{14}\text{C}$  (46) para una prueba de aliento debido al uso de un isótopo radiactivo que emite un alto nivel de irradiación. (47)
- El consenso de Maastricht V/Florence establece que la prueba del aliento  $^{13}\text{C}$  (45) no se recomienda para el cribado cuando la prevalencia de *H. pylori* en la población es inferior al 10%, debido al riesgo de encontrar falsos positivos y administrar tratamientos

innecesarios. No obstante, es la prueba no invasiva más investigada y mejor recomendada para el seguimiento del tratamiento antibiótico. (42)

- **Inmunología de materia fecal**

- La sensibilidad y especificidad del enzimoimmunoanálisis (ELISA) para detectar el antígeno fecal de *H. pylori* dependen de que los anticuerpos sean monoclonales y capaces de unirse al antígeno de *H. pylori* con especificidad. (42)

- **Exámenes serológicos seriales**

- Una variedad de exámenes tienen una sensibilidad y especificidad excelentes; sin embargo, su eficacia varía en función del lugar de la prueba y de la composición antigénica de las cepas que circulan. Estos indicadores deben verificarse en el lugar. Para ello, pueden utilizarse técnicas invasivas (histología, cultivos, PCR) para analizar la disolución de pacientes con *H. pylori*. (42)

Existen varias formas de tratar el *H. pylori*. La triple terapia convencional incluye un reactivo de la bomba de protones (IBP), amoxicilina, metronidazol o claritromicina en el hecho de reacción a la penicilina. Este régimen de tratamiento se administra durante 14 días. La terapia cuádruple combina IBP, bismuto, doxiciclina y metronidazol. No obstante, el uso del régimen triple ha disminuido como consecuencia del incremento en el dominio a la resistencia al metronidazol y a la claritromicina. (34)

Cuando un paciente no ha tomado macrólidos previamente y presenta un foco de resistencia a la claritromicina de baja tasa demostrada, el Colegio Americano de Gastroenterología aconseja utilizar la triple terapia habitual como tratamiento de primera línea. (48)

En una investigación realizada en Lima se examinaron la sensibilidad a los antimicrobianos y las variaciones del genotipo rRNA 23 de *Helicobacter pylori*. Los resultados mostraron que el 52,30% de los casos presentaban resistencia a la claritromicina, el 29,60% al metronidazol, el 45,50% a la levofloxacina y el 4,60% a la amoxicilina, que ha resultado muy buen indicativo de erradicación, pero no se utiliza habitualmente en nuestro medio.



La doxiciclina es eficiente en la eliminación de H. pylori (1). En técnica cuádruple, 100mg 2tab 2 veces al día durante 14 días logra un éxito de 92% aun con cepas resistentes (2). Por lo tanto, triples, cuádruples o incluso la terapia dual de alta dosis con regímenes que contienen doxiciclina deben ser considerados. (1)

## **2.3 Hipótesis de investigación**

### **Hipótesis general**

Existe efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento de Helicobacter pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.

### **Hipótesis específicas**

1. Existe efectividad de la terapia cuádruple en el tratamiento de Helicobacter pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.
2. Existe efectividad de la terapia triple en el tratamiento de Helicobacter pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.
3. Existe efectividad de la terapia cuádruple en la erradicación del Helicobacter pylori en el Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.
4. Existe características clínicas de pacientes diagnosticados con Helicobacter pylori mediante endoscopia más toma de biopsia, en Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.
5. Existe factores contribuyentes a la colonización en pacientes con Helicobacter pylori en el Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo de estudio**

El presente estudio es de tipo observacional, analítico, de corte transversal retrospectivo, razón por la que se obtendrá información de las variables anotadas en las historias clínicas del año 2023; el estudio no modificará ninguna variable, se registrará lo que esta descrito en las historias.

### 3.2 Diseño de la investigación

El presente estudio corresponde a un diseño no experimental, de casos y controles, porque se trata de evaluar la efectividad de la terapia cuádruple versus con la técnica triple en la terapéutica de H. pylori.

### 3.3 Población

El presente trabajo tendrá como población a 240 pacientes con tratamiento de la técnica cuádruple versus el tratamiento de terapia triple de H. pylori que asisten al Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora durante el 2023.

**Casos:** se considera a 30 pacientes con tratamiento de terapia cuádruple de Helicobacter pylori que asisten al Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora durante el 2023.

**Controles:** se considera a 30 pacientes con tratamiento de terapia triple de Helicobacter pylori que asisten al Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora durante el 2023.

### 3.4 Muestra

Estará constituida por 30 pacientes con tratamiento de terapia cuádruple considerándolas como casos: 30 con tratamiento de terapia triple para los controles se calculará el tamaño de la muestra y se selecciona 1 control para cada caso resultando 30 controles de Helicobacter pylori que asisten al Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023. (anexos)

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{e^2 \cdot (N-1) + p \cdot q \cdot Z^2}$$

Dónde:

$Z^2$  = intervalo de confianza (0.95) o 95% Valor tabular:  $(1.96)^2 = 3.8416$

P = relación de aciertos (0.50)

Q = relación de desaciertos (1 – p)

N = población total (240)

$e^2$  = margen de error calculado (0.035) o  $(3.5\%)^2 = 0.001225$

m = muestra

$$n = \frac{(1.96)^2 \times (0.50)(0.50) \times (240)}{(0.05)^2 (240-1) + (1.96)^2 \times 0.5 \times 0.5}$$

$$n = \frac{3.84 \times 240}{0.25 \times 239 + 3.84} = \frac{921.6}{0.25 \times 242.84} = 15.18$$

**n** muestra = 15.1803 personas para el estudio

### 3.4.1 Selección de la muestra

Los casos fueron seleccionados de los pacientes que acuden al servicio de gastroenterología, así como los controles serán seleccionados de los pacientes que acudan a la consulta externa en el año 2023.

En el caso de la elección de los casos de la muestra en el estudio fue de prototipo probabilístico, ya que deliberadamente se ingresaron las 60 historias clínicas encontradas con la técnica de terapia cuádruple versus al tratamiento de la técnica triple de *Helicobacter pylori*.

La selección de los controles se realizó en forma probabilística, se utilizó el muestreo aleatorio sistemático, 1 por caso.

#### 3.4.1.1 Criterios de inclusión

- Personas más de 18 años.
- Paciente cuenta con procedimiento endoscópico, prueba de aliento o prueba de ureasa.
- Pacientes con resultados histológicos, prueba de aliento o prueba de ureasa positiva.
- Pacientes que recibieron **terapia triple** estándar ((IBP) Omeprazol 20mg c/12 horas + Amoxicilina 1gr c/12 horas + Claritromicina 500 mg c/12 horas o Metronidazol 500 mg c/12h, por 14 días.
- Personas con tratamiento de la **terapia cuádruple** (IBP) esomeprazol de 40 mg c/12 horas + Subsalicilato de bismuto

coloidal 262 mg 2tab c/12 horas + Doxiciclina 100mg 2tab c/12 horas + metronidazol 500 mg c/8 horas.

#### **3.4.1.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con historial clínico que presenta información inexacta o incompletos.
- Personas con tratamiento y han recibido terapias para erradicar H. pylori previamente a terapia triple o cuádruple en el año 2023.
- Personas con resultados de H. pylori por medio de endoscopia y muestra de tejidos pero que son reactivos a la penicilina.
- Pacientes que no tenga exámenes para la H. pylori mediante la técnica endoscópica más muestra de tejidos.
- Personas que no están registrados para la técnica endoscópica más muestra de tejidos después del procedimiento para identificar el índice de eliminación de H. pylori.
- Diagnóstico de cáncer gástrico.

### **3.5 Variables del estudio:**

#### **Variable dependiente:**

- Helicobacter Pylori.

#### **Variable independiente:**

- Terapia cuádruple comparada con la terapia triple.

#### **Intervinientes**

- Edad
- Sexo

#### **3.5.1 Definición conceptual:**

**Helicobacter pylori**, es una bacteria Gram negativa que tiene una estructura helicoidal o espiral. Es microaerófilo y contiene de 2 a 6 plagas lo que le permite desplazarse libremente. Como necesita más medios para desarrollarse, se considera una bacteria exigente.

**Esquema tratamiento Helicobacter pylori:** un grupo de medicamentos organizados en planes para destruir el Helicobacter pylori.

**Esquema terapia cuádruple,** (IBP) esomeprazol de 40 mg c/12 horas + Subsalicilato de bismuto coloidal 262 mg 2tab c/12 horas + Doxiciclina 100mg 2tab c/12 horas + metronidazol 500 mg c/8 horas.

**Características clínicas:** Característica sintomáticas demostradas por el enfermo previo al inicio del procedimiento.

**Helicobacter pylori y laceraciones precancerosas, metaplasia y displasia:** Los pacientes infectados por Helicobacter pylori también presentan laceraciones premalignas, metaplasia y displasia.

### 3.5.2 Operacionalización de variables

Variables:	Definición conceptual	Indicadores	Medio de verificación
<b>V. Independiente</b> Terapia cuádruple	Es la asociación de IBP, subsalicilato de Bismuto coloidal, Doxiciclina + Metronidazol.	Todo para 14 días.	Ficha de recolección de dato.
Terapia triple	Durante 14 días, se administra un plan de terapia triple basado en claritromicina, amoxicilina y un inhibidor de la bomba de protones para tratar las infecciones por H. pylori.	- 14 días - Masculino - Femenino	Ficha de recolección de dato.
<b>V. Dependiente</b> Helicobacter Pylori	Infección por la bacteria gramnegativo, con forma bacilo helicoidal, que habita en la mucosa gástrica humana.	- Terapia Triple ( ) - Terapia cuádruple ( )	Ficha de recolección de dato.
Diagnósticos endoscópicos más frecuentes.	Los pacientes con infección por H. pylori se diagnostican mediante endoscopia.	- Gastropatía erosiva aguda. - Gastritis autoinmunitaria. - Úlcera pépticas. - Úlcera gástrica.	Informe endoscópico

<b>Intervinientes</b> Edad	Tiempo de vida en años cumplidos al momento del estudio.	- Tiempo en semanas desde la concepción y el nacimiento.	Ficha de recolección de dato.
Sexo	Género de la persona	- Masculino - Femenino	Ficha de recolección de dato.

### 3.6 Técnicas e instrumento de recolección de datos

Previamente, se solicitará autorización a la Dirección General y a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital María Auxiliadora para efectuar el trabajo de campo y acceder a las historias clínicas, obteniendo así los datos necesarios para la investigación en cuestión.

Habrà una hoja pre adecuada que se basa en hojas de estudios anteriores de àmbito nacional. En esta hoja se tienen en cuenta todas las variables del estudio necesarias para construir la matriz de datos.

Para garantizar la validez de la identificación de cada sujeto de investigación, se asignarà un número a la muestra elegida. Las historias clínicas seràn la fuente de datos secundarios.

### 3.7 Procesamiento de datos y plan de análisis

Para el análisis estadístico se utilizarà la herramienta Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 23, una vez finalizada la recopilación de datos en Microsoft Excel. Los datos se codificaràn en funci3n de categorías y valores numéricos.

Los datos se describiràn en términos de medianas/medias y medida de dispersi3n para las variables cuantitativas en la estadística descriptiva del número total de pacientes.

### 3.8 Características éticas del estudio

El trabajo de investigación estuvo bajo los lineamientos éticos para los estudios en salud propuestos en la Declaraci3n de Helsinki.

No serà necesario el consentimiento informado, ya que se solicitarà permiso para examinar solamente las historias clínicas al comité de estadística, archivo y ética e investigación del Hospital María Auxiliadora.

### 3.9 Limitaciones de la investigación

- Historias clínicas incompletas
- Dificultad de acceso

En el desarrollo del proyecto se presentará dificultades para la realización del presente trabajo, pero, serán superadas por el investigador.

## CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

### 4.1 Fundamentos del financiamiento

La elaboración del presente estudio es autofinanciada por el investigador.

### 4.2 Recursos humanos y materiales:

#### R. humanos.

- Investigador: (Ángel Wilfredo Pérez Tipacti)
- Tutor/Asesor Asignado: (Dr. Edson Méndez Villafuerte)
- Revisor del Proyecto de Investigación

#### R. materiales.

- Computadora portátil
- Libros de Gastroenterología
- Revistas de Gastroenterología
- Negatoscopio
- Placas de radiografías
- Placas de tomografías
- Informes de ecografías
- Pdf actualizados
- Papel bond

### 4.3 Cronograma

ETAPAS	2022	2023										
	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov
Elaboración del proyecto												
Presentación del proyecto												
Revisión Bibliográfica												
Trabajo de campo y captación de información												
Procesamiento de datos												

Análisis e interpretación de datos												
Elaboración del informe												
Presentación del informe												

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. American Journal of Gastroenterology. 2017; Feb;112(2):212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563. Epub 2017 Jan 10. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2018. Jul;113(7):1102. PMID: 28071659.
2. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 17ª ed. C. ROZMAN | Casa del Libro. casadellibro. [citado 4 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-farreras-rozman-medicina-interna-17-ed/9788480868969/2013128>
3. Otero W. Helicobacter pylori en agua potable ¿Es la ruta de la infección? Acta Médica Colombiana. 2017; 42(2):87-9. ISSN:0120-2448. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163152072002>
4. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. Ginebra: OMS; 2018 [citado 9 May 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/home/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-forwhich-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
5. Protones D, Amoxicilina C. Y., María M. & Silva R. No Title.
6. Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H, Chacaltana Mendoza A, Guzmán Calderón E, Dávalos Moscol M, Frisancho Velarde O. Prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010" 2013 [Prevalence of Helicobacter pylori in symptomatic outpatients in Red Rebagliati (EsSalud) from 2010 to 2013, Lima, Perú]. Rev Gastroenterol Perú. 2016 Jan-Mar;36(1):49-55. Spanish. PMID: 27131941.



7. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl AG, Gisbert JP. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2017; 47(1):75-85.
8. Quispe Martel OF. 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. 2018.
9. Pérez-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. Revista de Gastroenterología del Perú. 2017; 35(4):295-305.
10. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Recent progress in *Helicobacter pylori* treatment. Chin Med J (Engl). 2020; 133(3):335–343.
11. 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
12. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert J. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022; 0:1-39. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
13. 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. Tailandia PloS one 2018, 13(6), e0197096.
14. Villavicencio N, et al. (2017) Eficacia de la terapia triple y cuádruple en *Helicobacter pylori* y descripción de la resistencia a los principales antimicrobianos. Revista científica INSPILIP V. (1), Número 2, Guayaquil, Ecuador. DOI:10.31790/inspilip.v1i2.22.g28
15. Villalón A, Reyes D, Ortiz J, Gándara V, Díaz LA, Chahuán J, Pizarro M y Riquelme A. Tratamiento y manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Latinoam. 2020;31(3):136-46.

16. Gómez J, Castro L, Argüelles F, Castro C, Caunedo Á, y Romero M. (2017). Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Aparato Digestivo. Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla. Rev Esp Enferm Dig 2017;109(8):552-558.
17. Liou J, Fang J, Chen C 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 Taiwan 2016; 388: 2355–65
18. Chicoma Bazán Aurelio José Jesús. 2022. Tasa de erradicación de *helicobacter pylori* con terapia triple en el servicio de gastroenterología del HRDC enero-diciembre del 2019. Universidad Nacional de Cajamarca Facultad de Medicina.
19. Manrique Lemus María Nelly. (Lima 2019). Erradicación de *Helicobacter pylori* con la terapia triple de primera línea, 10 días versus 14 días. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2019.
20. Salazar Ibañez Jaxsen Augusto. (Piura 2020). Terapias de erradicación de *Helicobacter pylori* en consultorio externo de gastroenterología del Hospital EsSalud Jorge Reátegui Delgado de setiembre 2018 - 2019. Universidad Privada Antenor Orrego. 2020.
21. Malca Atoche Joel Cristian. Efectividad de la terapia cuádruple comparada con la triple en el tratamiento de *Helicobacter pylori*. Universidad Privada Antenor Orrego Facultad de Medicina Humana Segunda Especialidad en Medicina Humana. Trujillo 2020.
22. Quispe Martel Oscar Fernando. 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. UNIVERSIDAD RICARDO PALMA. Lima - Perú 2018.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Atherton J, Axon A, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. mayo de 2012; 61(5):646-64.
24. Bocanegra PB, Cerquín CS, Goñi HB, Cavero AB, Cisneros MO, Teves PM, et al. Eficacia de los tratamientos para la infección por *Helicobacter pylori* en una clínica particular. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. 2013; 26(3):115-20.

25. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología*. 2015; 38:39-48.
26. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(2):212-39.
27. Bocanegra PB, Cerquín CS, Goñi HB, Cavero AB, Cisneros MO, Teves PM, et al. Eficacia de los tratamientos para la infección por *Helicobacter pylori* en una clínica particular. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2013;26(3):115-20.
28. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012; 17 (Suppl 1):1-8.
29. 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)
30. Clínica Mayo. (08 de abril de 2020). Clínica Mayo. Recuperado el 06 de diciembre del 2020, de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/h-pylori/symptoms-causes/syc-20356171>
31. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014, 14; 20(18):5 191-204.
32. Vakil, N. (enero de 2020). Manuales MSD. Recuperado el 05 de Diciembre de 2020, de <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-gastrointestinales/gastritis-y-enfermedad-ulcerosa-p%C3%A9ptica/infecci%C3%B3n-por-helicobacter-pylori>
33. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12, 177-186 e3. Discussion e12-e13
34. McNicholl AG, Marín AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducones J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut*. 2014; 63:244-9
35. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:10338---47.

36. Kasper L, Fauci. Harrison Principios de Medicina Interna. 19 edición. Vol. I. Estados Unidos: Mc Graw Hill Interamericana; 2016. 1262-1263 p.
37. Godara H, editor. The Washington manual of medical therapeutics. 34. ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkens; 2014. 640 p.
38. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. mayo de 2012; 61(5):646-64.
39. Aster J, KB Abbas B. Patología estructural y funcional Robbins y Cotran. 9na ed. España: Elsevier; 2013. 776-777 p.
40. Grohmann E, Christie PJ, Waksman G, Backert S. Type IV secretion in Gramnegative and Gram-positive bacteria. Mol Microbiol. 13 de diciembre del 2017.
41. 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. Julio 2016.
42. 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. Enero del 2017
43. 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 2
44. Fresnadillo M, Rodríguez M, Blázquez de Castro A, García E, García J, Trujillano I, et al. Comparative evaluation of selective and nonselective media for primary isolation of Helicobacter pylori from gastric biopsies. Helicobacter 1997; 2:36-39.
45. Molina 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.
46. Pérez A, Carranza E, Rivera A. ¿Cómo manejan la infección por Helicobacter pylori los médicos gastroenterólogos del Perú? Estudio basado en una encuesta realizada en el 2014. Revista de Gastroenterología del Perú. 2017; 35(4):295-305.

47. Ozbey G, Hanafiah A. Epidemiology, Diagnosis, and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection in Children. Ozkan H, editor. Euroasian J Hepato-Gastroenterol. 2017
48. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. American Journal of Gastroenterology. 2017;112(2):212-39
49. Guzmán J, Castillo D, Ojeda M, y Sauvain M. Susceptibilidad antimicrobiana y mutaciones en el gen ARNr 23s de Helicobacter pylori en pacientes dispépticos. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2019;36(2):270-4. Doi: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.3901>
50. Loo VG, Sherman P, Matlow AG. Helicobacter pylori infection in a pediatric population: in vitro susceptibilidades al omeprazol y ocho agentes antimicrobianos. Antimicrob Agents Chemother 2016; 36:1133-1135.
51. Borody TJ, George LL, Brandl S, Andrews P, Lenne J, Moore-Jones D, Devine M, Walton M. Helicobacter pylori eradication with doxycycline-metronidazole-bismuth subcitrate triple therapy. Scand J Gastroenterol 2016; 27:281-284.

**ANEXOS:**

**1. MATRIZ DE CONSISTENCIA**

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICA E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
¿Cuál es la efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento de H. Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023?	<p><b>Objetivo General:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar la efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento de H. Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.</li> </ul> <p><b>Objetivos Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar la efectividad de la terapia cuádruple en el tratamiento de Helicobacter pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.</li> <li>- Identificar la efectividad de la terapia triple en el tratamiento de Helicobacter pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.</li> <li>- Identificar la tasa de erradicación con la terapia cuádruple en el tratamiento de Helicobacter pylori en el Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.</li> <li>- Describir las características clínicas de pacientes diagnosticados con Helicobacter pylori mediante endoscopia más toma de biopsia, en Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.</li> <li>- Describir los factores contribuyentes a la colonización en pacientes con Helicobacter pylori en el Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.</li> </ul>	<p><b>Hipótesis General:</b></p> <p>Ha. Existe efectividad de la terapia cuádruple comparada con la terapia triple en el tratamiento de Helicobacter pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.</p>	<p><b>Variable dependiente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Helicobacter Pylori</li> </ul> <p><b>Variable independiente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Terapia cuádruple comparada con la terapia triple</li> </ul> <p><b>Intervinientes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad</li> <li>- Sexo</li> </ul>	<p><b>Tipo de estudio:</b></p> <p>Observacional, analítico, de corte transversal, retrospectivo.</p> <p><b>Diseño:</b></p> <p>No experimental, de casos y control.</p>	<p><b>Población:</b></p> <p>La población es 240 pacientes con tratamiento de terapia cuádruple comparada con tratamiento de terapia triple de Helicobacter pylori que asisten al Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora durante el año 2023</p> <p><b>Muestra:</b></p> <p>Estará constituida por 30 pacientes con tratamiento de terapia cuádruple considerándolas como casos: 30 con tratamiento de terapia triple para los controles. Se selecciona 1 control para cada caso resultando 30 controles de Helicobacter pylori que asisten al Servicio de gastroenterología del Hospital María Auxiliadora 2023.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ficha de Recolección de datos.</li> <li>- Datos de Historia Clínica.</li> <li>- Registros del Servicio de Gastroenterología.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hoja de Cálculo Excel.</li> <li>-Análisis univariado.</li> </ul>

## 2. SOLICITUD DE PERMISO INSTITUCIONAL

### SOLICITO: AUTORIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Señor:  
Director General  
Hospital María Auxiliadora  
Presente. -

Me es grato saludarlo y a la vez exponer lo siguiente:

Yo, **Ángel Wilfredo PEREZ TIPACTI**, identificado con DNI: 8762827, Médico Residente de la **Especialidad de Gastroenterología**, de la Facultad de Medicina de la **Universidad Ricardo Palma**, con código N°202020982, en calidad de investigador principal, ante usted con el debido respeto me presento y expongo:

Que teniendo el deseo de desarrollar el proyecto de investigación titulado: **“EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CUÁDRUPLE COMPARADA CON LA TRIPLE EN EL TRATAMIENTO DE HELICOBACTER PYLORI EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA DURANTE EL AÑO 2023”**, por lo que solicito evaluación, aprobación y autorización del proyecto de investigación.

Atentamente,

Lima, ..... de ..... del 2023.

.....  
**Ángel Wilfredo PEREZ TIPACTI**  
DNI: 8762827

### 3. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CUÁDRUPLE COMPARADA CON LA TRIPLE EN EL TRATAMIENTO DE HELICOBACTER PYLORI EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA DURANTE EL AÑO 2023.

Ficha Nº \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Paciente:		
Número de HCL.	DNI:	
<b>DATOS GENERALES:</b>		
Edad:		
Sexo:		
Procedencia:	Dirección:	
Teléfono:		
Helicobacter pylori positivo:	SI ( )	NO ( )
Método diagnóstico (especificar):		
Tratamiento previo para H. pylori	SI ( )	NO ( )
<b>Comorbilidades (especificar):</b>		
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 ( )
<b>Observaciones:</b>		



#### 4. SOLICITUD DE EVALUACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA URP

### SOLICITO: REVISIÓN DE INVESTIGACIÓN POR COMITÉ DE ETICA DE LA URP.

Dra:

**Sonia Indacochea Cáceda**

Miembro del comité de investigación de la URP

Presente. -

Me es grato saludarle y a la vez exponer lo siguiente:

Yo, **Ángel Wilfredo PEREZ TIPACTI**, identificado con DNI: 8762827, Médico Residente de la **Especialidad de Gastroenterología** de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo palma, con código N° 202020982

Que encontrándome en el último año del residentado médico de la especialidad de Gastroenterología, me encuentro realizando el proyecto de tesis titulado: **EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CUÁDRUPLE COMPARADA CON LA TERAPIA TRIPLE EN EL TRATAMIENTO DE HELICOBACTER PYLORI EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA DURANTE EL AÑO 2023.**

El cual será realizado en el Hospital María Auxiliadora, en coordinación con la Dra. Rossana Franco, Jefa del Servicio de gastroenterología para su ejecución.

Para lo cual solicitó revisión y aprobación por el comité de Ética de la Universidad Ricardo Palma para poder ejecutarlo en el Hospital María Auxiliadora.

Se adjunta protocolo de investigación.

Atentamente,

Lima, ..... de ..... del 2023.

.....  
**Ángel Wilfredo PEREZ TIPACTI**

DNI: 8762827