



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFICACIA DE LA TERAPIA TRIPLE EN GASTRITIS POR
HELICOBACTER PYLORI
CLÍNICA INTERNACIONAL 2018**

PRESENTADA POR
CHIARA FRANCESCA PIERINELLI RABINES

ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

**'HF565>C' DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFICACIA DE LA TERAPIA TRIPLE EN GASTRITIS POR
HELICOBACTER PYLORI
CLÍNICA INTERNACIONAL 2018**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTADO POR
CHIARA FRANCESCA PIERINELLI RABINES**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	5
1.4 Justificación	6
1.5. Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	21
3.1 Formulación de la hipótesis	21
3.2 Variables y su operacionalización	21
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1 Tipo y diseño	22
4.2 Diseño muestral	22
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	23
4.5 Aspectos éticos	23
CRONOGRAMA	24
PRESUPUESTO	25
FUENTES DE INFORMACIÓN	26
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La gastritis, como enfermedad provocada por el microorganismo *Helicobacter pylori* constituye un problema grave de salud pública; de afectación de índole mundial y con especial afectación a países en vías de desarrollo como lo es el nuestro.

En los protocolos internacionales, se recalca la importancia de conocer la prevalencia, dado que como se mencionó, en nuestro país, esta es alta, lo cual justifica la necesidad de realizar descartes a todos los pacientes con síntomas dispépticos.

Existen diferencias significativas en el mundo acerca de la prevalencia de la infección de *H. pylori*. En China, la prevalencia tanto de infección e incidencia de cáncer gástrico es elevada, con una media de 55% de positividad a la colonización por dicho microorganismo. Sin embargo, se reporta disminución en las poblaciones urbanas. Por su parte, Japón presenta un sistema activo de tamizaje de infección y promueve su erradicación. En Estados Unidos, la media de la prevalencia de infección es 35%, donde no se ha observado cambios en la tendencia en las últimas décadas.

Para la evaluación de la infección provocada por *H. pylori* es primordial realizar endoscopia alta con la toma de biopsias según las recomendaciones del sistema de Sydney. Persiste la problemática nacional de la falta de estandarización del lugar de toma y el número de biopsias.

La aplicación indiscriminada de inhibidores de bomba de protones (IBP) como tratamiento para dispepsia a largo plazo altera la topografía de la gastritis por *H. pylori* dificultando su confirmación histopatológica. La adecuada toma es esencial para el hallazgo de la infección, así como de la confirmación de la erradicación satisfactoria.

Previo a la decisión de los esquemas de tratamiento, se debe conocer la resistencia a dichos medicamentos y el tiempo idóneo de administración. Se requiere de estadísticas locales para poder sustentar la suficiencia de diez días como duración total del tratamiento, la efectividad del manejo con terapia triple integrada por omeprazol, amoxicilina y claritromicina; así como conocer la resistencia antibiótica en la población a tratar. En protocolos internacionales, hallan alta resistencia al esquema estándar de primera línea constituido por la terapia triple, independiente de la duración del mismo.

En Latinoamérica, no se cuenta con un protocolo de manejo que establezca las directrices de diagnóstico y tratamiento. A continuación se plantea evaluar la efectividad de la terapia triple en nuestro medio. Asimismo determinar la prevalencia de la infección y la tasa de curación; con el fin de establecer el tratamiento de primera línea idóneo para nuestra población.

El Perú se afecta en toda su extensión con prevalencias variables según el nivel socioeconómico, siendo mayor y estacionaria en las áreas rurales. En los últimos años, se evidencia una disminución sostenida en las poblaciones de niveles socioeconómicos medio y alto.

El cáncer gástrico representa una incertidumbre de la salud pública en niveles alarmantes en el Perú. Algunos factores de riesgo como pobreza, tabaquismo y consumo de niveles elevados de alcohol, alimentos ahumados y dieta rica en sal, además de vida sedentaria; constituyen el 90% de la asociación a cáncer gástrico. La más relevante de las asociaciones, corresponde a la infección por *H. Pylori*. Se plantea que el aumento de la prevalencia tanto de la infección y enfermedad, así como del cáncer gástrico, se debe a las pobres condiciones sanitarias en población de bajos recursos económicos en zonas rurales.

En nuestro medio, se identifica variabilidad en los esquemas de primera y segunda línea, asociación a medicamentos no antibióticos como el bismuto que alteran la respuesta terapéutica. De igual manera, se reportan altas tasas de reinfección y recurrencia en los pacientes tratados con terapia triple estándar.

La población atendida en la Clínica Internacional presenta una alta prevalencia de infección por dicho microorganismo. Sin embargo, la entidad carece de protocolos de tratamiento médico farmacológico de la infección causada por *Helicobacter pylori*; tanto en lo que concierne al diagnóstico, como al manejo farmacológico. Desencadenando un abordaje disímil con desenlaces impredecibles. El presente estudio busca homogenizar la terapia triple como tratamiento evaluando su efectividad para erradicar la infección.

Si la situación continuase sin el adecuado diagnóstico y tratamiento, la prevalencia aumentaría, así como el riesgo de sufrir complicaciones por la infección crónica, tales como la neoplasia gástrica maligna. De persistir este vacío en el manejo estandarizado de la gastritis por *Helicobacter pylori*, no se podrá tomar medidas de prevención y corrección de la variabilidad en la terapia de la misma, dando lugar a mayor índice de resistencia que dificulta el manejo.

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida la aplicación de la terapia triple logra erradicar la infección causada por *Helicobacter pylori* en pacientes de la Clínica Internacional en 2018?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Evaluar la efectividad de la terapia triple estándar en la erradicación de la infección causada por *Helicobacter pylori* en la Clínica Internacional en 2018.

Objetivos específicos

Determinar la prevalencia de la infección causada por *Helicobacter pylori* en la población de estudio.

Identificar la tasa de curación de la infección causada por *Helicobacter pylori* posterior a la administración de la terapia triple.

Determinar los efectos adversos provocados por la terapia triple estándar en el tratamiento de infección causada por *Helicobacter pylori*.

Identificar si los efectos adversos provocados por terapia triple estándar en el tratamiento de infección causada por *Helicobacter pylori* fueron causa de abandono de tratamiento.

Relacionar la localización de la gastritis por anatomía patológica al diagnóstico y tasa de curación posterior a la administración de terapia triple.

1.4 Justificación

La gastritis por *Helicobacter pylori* constituye un conflicto de la salud pública de creciente magnitud en nuestro país. Se consolida como una prioridad en la región por la alta prevalencia en nuestro país y su asociación a entidades benignas y malignas gastrointestinales, así como extraintestinales que justifica la necesidad de realizar una investigación que determine la efectividad de la terapia triple para su erradicación.

De tal manera, se buscará la estandarización en el manejo farmacológico de la infección por *H. pylori* para el mejor enfoque del paciente en la Clínica Internacional y en extensión, al resto del país. Al determinar la prevalencia real y la efectividad de la terapia triple se mejorará el estado general actual de los sujetos, así como su salud futura al disminuir el riesgo de neoplasias, a la cabeza el cáncer gástrico. Identificando la tasa de respuesta antibiótica a los medicamentos utilizados en la terapia triple se logrará disminuir costos para el paciente y el estado.

Los resultados ayudarán a definir el manejo ideal del paciente con gastritis por *Helicobacter pylori*. Si no se realiza dicha investigación, la situación a nivel país puede agravarse, empeorando la prevalencia de gastritis por *H. pylori* y de sus complicaciones como lo es el cáncer gástrico, comprometiendo su integridad y aumentando los gastos al paciente y al estado.

1.5 Viabilidad y factibilidad

La institución en conjunto con la Oficina de Docencia y Capacitación de Clínica Internacional darán la autorización de la investigación. Se cuenta con el apoyo de médicos especialistas en Gastroenterología y los recursos económicos necesarios para desarrollarlas. Se accederá al archivo de historias clínicas de la Institución: Clínica Internacional por medio de la Oficina de Archivos. Se dispone del tiempo suficiente para realizar la recolección de datos. Se cuenta con recursos financieros y materiales suficientes con el apoyo de la Oficina de Docencia y Capacitación, quienes suministrarán las áreas físicas para poder realizar la investigación. El número de sujetos elegibles dentro de la consulta externa es suficiente y adecuado. Existe experiencia en este tipo y diseño de investigación realizado en el exterior del país y en la institución que demuestran su viabilidad. No existe contraindicación política, ni implicancias éticas que impidan la realización de este proyecto.

El material a utilizar esta constituido por las historias clínicas de sujetos de sexo femenino o masculino mayores de 18 años que acuden por consulta externa de gastroenterología a la Clínica Internacional en el periodo 2018 con diagnóstico clínico de gastritis y confirmación histopatológica de infección por *Helicobacter pylori* que recibieron terapia triple y en quienes se confirmó la erradicación del microorganismo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2013 Liou J et al. realizaron un ensayo clínico multicéntrico randomizado en Taiwan con el objetivo de determinar la tasa de erradicación con los diferentes esquemas de tratamiento en 600 sujetos divididos en tres grupos: el primero con terapia triple por 14 días y terapia secuencial, caracterizada por 10 días para el grupo dos y 14 días para el tercer grupo. Concluyendo que la tasa de erradicación comprobada con el uso de la terapia secuencial por 14 días frente a las otras opciones, siendo esta la alternativa como tratamiento de primera línea. Siendo igual de efectiva la secuencial por 10 días frente a la triple (1).

En 2014 Dolapcioglu C et al. llevaron a cabo un análisis prospectivo de una población total de 175 pacientes con el fin de comparar la terapia triple con la secuencial. Arrojó los siguientes resultados: la tasa de erradicación de ambos grupos no difirió entre sí; y en ningún caso se logró valores adecuados de erradicación por protocolo o por intención a tratar (2).

En 2014 Delchier J et al. conformaron un estudio multicéntrico multinacional en Francia, Alemania, Italia y España con una población de 49 pacientes para evaluar la terapia cuádruple en pacientes con falla previa a la terapia triple. Logró una tasa de erradicación mayor al 90% sin diferencias significativas por país. Halló que la resistencia a metronidazol era del 32% y la de claritromicina de 63%. Concluye que la efectividad de la terapia cuádruple asociada al uso de bismuto ofrece una alternativa de rescate en falla previa con terapia triple (3).

En 2014 Ince A et al. realizaron un estudio prospectivo con 190 pacientes utilizando la terapia dual comparada a la terapia triple en aquellos sujetos que adolecían síntomas dispépticos. Concluye que la terapia dual es mas económica, igual de exitosa y menor riesgosa en términos de efectos adversos comparado con la terapia triple, con una tasa de erradicación del 81% frente al 63% de la triple (4).

En 2014 Attumi T et al. enrolaron un grupo de 13 pacientes de Estados Unidos en un estudio prospectivo para determinar la erradicación en pacientes no tratados con terapia dual con lansoprazol en Estados Unidos. Se presentó una baja tasa de erradicación, reportando falla del tratamiento con este régimen (5).

En 2015 Yang J et al. realizaron un estudio multicéntrico randomizado a gran escala en Taiwán con 618 pacientes para comparar la eficacia de la terapia dual en paciente no tratados con los previamente intervenidos. El resultado de la terapia dual fue mayor que las terapias que incluyen claritromicina o metronidazol por su alta resistencia, con una tasa de 95% en pacientes no tratados y 90% en los previamente tratados (6).

En 2015 Gisbert J et al. realizaron un estudio prospectivo multicéntrico con 200 pacientes en España e Italia con falla de terapia previa a terapia triple y cuádruple sin bismuto, con el fin de identificar la efectividad de la terapia de rescate cuádruple con bismuto y levofloxacino. Reportó que la tasa de curación mayor del 90%, concluyendo que es una terapia segura y eficaz de segunda línea (7).

En 2015 Wook S et al. desarrollaron un metaanálisis de estudios clínicos controlados randomizados en Korea que incluyó a sujetos que superaban los 18 años con diagnóstico confirmatorio de infección provocada por *Helicobacter pylori*, así como certeza de erradicación. La investigación determinó que el manejo secuencial es más efectivo que la terapia estándar triple de siete días (8).

En 2015 Miftahussurur M et al. realizaron una revisión de la literatura, en la cual recalcó la necesidad de vigilancia periodo de resistencia y evaluación detallada de los pacientes previos el uso de antibiótico con el fin de combatir la resistencia por *H. pylori* (9).

En 2015 Dos Santos A et al. completaron una revisión sistemática de aquellos ensayos clínicos dedicados a la efectividad del tratamiento de primera línea estándar versus otras alternativas no convencionales, concluyendo que la terapia triple de primera línea se encuentra limitada por la resistencia a claritromicina,

induciendo a la necesidad de estudios de resistencia de claritromicina para asegurar el desarrollo de terapias adecuadas (10).

En 2016 Liou J et al. realizaron un ensayo clínico randomizado multicéntrico de 1620 en Taiwán, con el fin de asignar pacientes de manera randomizada en tres grupos: terapia concomitante; segundo grupo de terapia cuádruple que incluye bismuto y finalmente la terapia triple por 14 días y determinar la efectividad de dichas terapias. Interpretó los resultados arrojados donde la terapia cuádruple con bismuto es preferida como tratamiento de primera línea por la alta prevalencia de claritromicina, recalcando que la duración por 10 días de la terapia concomitante es subóptima (11).

En 2016 Vianna J et al. realizaron la revisión sistemática de la literatura mundial, donde observó una alta tasa de falla al tratamiento, sobretodo por la adquisición de mutaciones, secundario al uso frecuente e inapropiado de antibióticos. Se recalca la importancia en los costos considerables al sistema de salud debido al aumento de la resistencia por lo que recomienda la reducción del consumo de antibióticos utilizados en la terapia de *H.pylori* para reducir el aumento de la resistencia (12).

En 2016 Xin Y et al. llevaron a cabo la revisión sistemática de la literatura, incluyendo estudios realizados entre 2012 y 2016 que compararan las tasas de erradicación con los diferentes regímenes farmacológicos para el manejo del contagio de *H. pylori*, en sujetos sin tratamiento previo enrolados en estudios comparativos de ensayos clínicos aleatorizados. Dicho análisis sugirió el uso de nuevas generaciones de IBP, así como moxifloxacino o levofloxacino como terapia de segunda línea debido a la alta resistencia al manejo estándar (13).

La revisión realizada por Lee J et al. en 2016, examina los ensayos clínicos que utilizaron la terapia triple como primera línea y analiza los problemas relacionados a la resistencia. Destaca que la terapia triple con claritromicina ha quedado obsoleta por la disminución en la resistencia y aumento de la resistencia. Apoya a los regímenes de terapia secuencial como herramientas de primera elección en regiones de alta resistencia al antibiótico claritromicina. Propone desarrollar terapias centradas en la sensibilidad antibiótica individual (14).

Safavi M et al. (2016) gestionaron una revisión de las terapias actuales y la eficacia de los regímenes terapéuticos. Recalca que el alza de la resistencia disminuye la efectividad del régimen actual por lo que impulsa a adicionar probióticos a la medicación habitual e investigar en posibles vacunas como opciones prometedoras para el manejo de la afección por *H. pylori* (15).

En 2017 Moss S et al. elaboraron una revisión de la evidencia clínica en estudios observacionales acerca de la asociación del *Helicobacter pylori* con el cáncer gástrico. Concluye que el conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares permite afirmar que el desarrollo de cáncer gástrico relacionado al *H.pylori*, es un modelo de carcinogénesis bacteriana asociado a inflamación (16).

En 2017 De Francesco V et al. realizaron una revisión de las recomendaciones de primera línea de terapia en las guías de práctica clínica recientes tomando en cuenta la terapia y la resistencia a cada régimen. Concluyó que las guías son específicas para cada población por el patrón de resistencia de cada región, así como tolerabilidad e incidencia de efectos adversos. Por lo tanto para lograr una erradicación adecuada, dichas recomendaciones no deben ser transferidas a otras poblaciones (17).

En 2017 Huang C et al. unificaron la evidencia de la literatura reciente acerca de los regímenes de primera línea en la erradicación por protocolo que superara el 90% en el área geográfica a examinar. El consenso actual recomienda que solo se deberían de optar por regímenes con mas del 90% de tasa de erradicación para terapia empírica. Por lo anteriormente mencionado, las terapias de 10 a 14 días triples, híbridas o secuenciales son aceptadas en áreas con resistencia menor del 15% a claritromicina (18).

En 2017 Mascellino M et al. revisaron la literatura con respecto a resistencia antibiótica; encontrando que la heteroresistencia, es decir la presencia de cepas resistentes a mas de un antibiótico tanto a claritromicina como a metronidazol es un problema creciente en poblaciones donde el uso de antibióticos es alto. Se

recomienda optar por la terapia de 14 días de duración reemplazando la terapia triple por la cuádruple con bismuto, metronidazol, tetraciclina e IBP (19).

En 2017 Tsukamoto T et al. realizaron una revisión acerca de la erradicación de la afección del microorganismo *Helicobacter pylori* como medida de prevención de la neoplasia gástrica. Se confirma que la eliminación efectiva del microorganismo previene la carcinogénesis gástrica y la gastritis leve sin atrofia severa o metaplasia intestinal (20).

En 2017 Santos E realizó una revisión de la literatura en Perú y México con respecto a epidemiología del cáncer gástrico. Reporta que la herencia familiar, la edad avanzada y la resistencia farmacológica presente en el control de *Helicobacter pylori* definen el curso y aparición del cáncer gástrico (21).

En 2017 Munteanu D et al. realizaron un ensayo clínico prospectivo randomizado en Israel en 101 pacientes con falla previa a la terapia triple a quienes se les asignó la terapia secuencial por 10 y terapia cuádruple por 14 días. Se concluyó que la terapia secuencial no era inferior a la cuádruple y se asociaba a mejor adherencia y menores efectos adversos. A pesar de ello, ninguno de los regímenes lograron valores adecuados de erradicación en dicha población (22).

En 2017 Su J et al. condujeron un ensayo clínico randomizado de 270 pacientes en China en tres grupos, el primero de terapia cuádruple que adiciona bismuto, el segundo con terapia triple con levofloxacino y el tercero con terapia cuádruple que incluye levofloxacino para análisis comparativamente la efectividad de dichas terapias en la erradicación. Se concluyó que la terapia cuádruple que indica bismuto de una semana y las terapias triples donde se utiliza levofloxacino obtienen una tasa aceptable de erradicación, mientras que la terapia cuádruple con levofloxacino logra una tasa aún mayor de éxito (23).

2.2 Bases teóricas

Definición de *Helicobacter pylori*

Es una bacteria Gram negativa, microaerófila bacilar, flagelada(20). La infección por *H.pylori* produce una amplia gama de presentaciones clínicas desde gastritis asintomática a neoplasias malignas gastrointestinales(25). Dentro de las cuales, la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal constituyen entidades premalignas que requieren mayor estudio, manejo y seguimiento (28).

La Organización Mundial de la Salud en asociación a la Agencia de Investigación para el Cáncer define al *H.pylori* como un carcinógeno biológico definitivo desde 1994 (20).

Helicobacter pylori es el factor de riesgo más fuertemente relacionado a la neoplasia maligna gástrica. Se evidencia alta diversidad genética interespecies (27). Presenta diversos factores de virulencia, entre ellos CagA que juega un rol importante en carcinogénesis gástrica. Se encuentran diferencias estructurales entre países del este asiático y los países occidentales, evidenciando que el CagA en Asia se une mas profundamente e induce mayor daño morfológico (20). La presencia de la isla de patogenicidad del Cag constituye el factor de mayor relevancia (27).

Se reportan factores de riesgo asociados al huésped y al ambiente en la carcinogénesis que potencian la acción de la infección por dicho microorganismo. El tabaco incrementa de forma moderada el riesgo de cáncer gástrico en asociación a la infección mencionada. Así como la dieta alta en cloruro de sodio (sal) promueve la inflamación generada por la infección y genera un ambiente propicio para la colonización de *H.pylori* (20).

Cuando la mucosa normal es afectada por la infección del *H.pylori*, se genera una gastritis de tipo superficial que degenera en un proceso carcinogénico de múltiples peldaños. La inflamación crónica activa da lugar a una gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente, adenocarcinoma invasivo. La presencia de atrofia gástrica por pérdida glandular corresponde a una lesión precancerosa. En cuanto

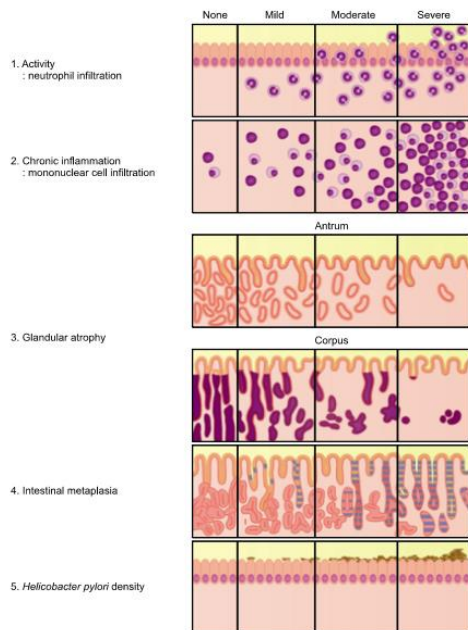
más extensa es la atrofia, aumenta el riesgo de cáncer gástrico. La metaplasia intestinal es definida como el cambio epitelio escamoso al glandular propio del intestino. Esta última también se define como precursor de cáncer gástrico. Entonces se define que la neoplasia de tipo intestinal deriva de la atrofia gástrica y metaplasia intestinal. Sin embargo, la infección por *H.pylori* esta relacionada a ambos tipos de cáncer el tipo intestinal y el difuso (30).

Clasificación de gastritis

La gastritis se clasifica por el sistema de Sydney, la cual incluye la severidad de la infección por el agente en cuestión: *Helicobacter pylori* (29). Este sistema es adecuado para el diagnóstico de gastritis, especialmente secundaria a *H.pylori*; sin embargo no define el pronóstico de cáncer gástrico.

Las lesiones premalignas, atrofia gástrica y metaplasia intestinal se clasifican en niveles de severidad para correlacionarlas con el riesgo de cáncer gástrico. Se desarrollaron sistemas de graduación conocidos como OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) par mejorar el estadiaje de la gastritis atrófica (30).

Imagen 1: Sistema de Sydney.



Fuente: J Cancer Prev 2015;20:25-40 (30)

Imagen 2: Sistema OLGA

		Corpus			
		No atrophy (grade 0)	Mild atrophy (grade 1)	Moderate atrophy (grade 2)	Severe atrophy (grade 3)
Antrum	No atrophy (grade 0)	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage II
	Mild atrophy (grade 1)	Stage I	Stage I	Stage II	Stage III
	Moderate atrophy (grade 2)	Stage II	Stage II	Stage III	Stage IV
	Severe atrophy (grade 3)	Stage III	Stage III	Stage IV	Stage IV

Fuente: J Cancer Prev 2015;20:25-40 (30)

Diagnóstico de gastritis

El diagnóstico de gastritis se realiza con la toma adecuada de biopsias, por lo que se recomienda el sistema de revisión histológica de Sydney actualizado con escala análoga visual. Define la localización de las cinco biopsias sistemáticas en: curvatura mayor y menor de antro, curvatura mayor y menor de cuerpo e incisura angularis. Las lesiones premalignas se encuentran en distribución irregular en la mucosa gástrica por lo que se apoya la necesidad de toma de biopsias tanto de cuerpo como de antro (28).

El sistema Sydney también define los hallazgos endoscópicos sugerentes de gastritis aguda, los cuales son edema, exudado, erosiones y hemorragia (30).

El diagnóstico de gastritis atrófica y metaplasia intestinal pueden ser adecuadamente detectados por endoscopia con realce de imagen (28).

El sistema de estratificación de riesgo OLGA y OLGIM son útiles dado que la severidad y la extensión de la atrofia gástrica se correlaciona al riesgo de presentar cáncer gástrico (28).

Los exámenes serológicos tales como los anticuerpos contra H.pylori y la cuantificación de pepsinógeno I y II son herramientas no invasivas apropiadas para

el diagnóstico de gastritis atrófica y metaplasia intestinal (28). Se reporta que la progresión de cáncer es mayor en aquellos con niveles de pepsinógeno bajos y anticuerpos positivos (29).

El pepsinógeno tipo I es producido en el antro y el cuerpo por las células principales; mientras que el tipo II es producido por toda la mucosa gástrica. Cuando se presenta gastritis atrófica, las células principales son reemplazadas por glándulas pilóricas por lo que declina el nivel de pepsinógeno I, manteniendo un nivel relativamente inafectado de pepsinógeno tipo II; es así que se concluye que la caída de la relación I/II refleja la severidad de la atrofia gástrica (30).

De acuerdo a los hallazgos en OLGA y OLGIM, así como la confirmación de infección por *H.pylori* se puede definir el riesgo y la necesidad de seguimiento (29).

Imagen 3: Intervalo de control según el Sistema OLGA/OLGIM.

Grupo	Riesgo futuro CG	Intervalo de control
OLGA/OLGIM 0, <i>H. pylori</i> (-)	Muy bajo	No justifica control (sale del programa)
OLGA/OLGIM 0, <i>H. pylori</i> (-), Familiar directo con CG	Bajo	EDA cada 5 años
OLGA/OLGIM 0, <i>H. pylori</i> (+) ¹	Bajo	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM I - II	Moderado	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM III - IV	Alto	EDA anual
DBG ²	Alto	EDA anual
DAG ³	Muy alto	EDA cada 6 meses

¹*H. pylori* refractario a la erradicación + gastritis predominio corporal. ²Displasia de bajo grado en biopsias sistemáticas, sin lesión focal detectable. ³ Displasia de alto grado en biopsias sistemáticas, sin lesión focal detectable.

Fuente: Rev. méd. Chile. 2014, vol.142, n.9 (29)

Pronóstico de la gastritis por *Helicobacter pylori*

La infección por este agente se relaciona con la exposición a una gran variedad de enfermedades gástricas y extraintestinales. Dicha bacteria es capaz de colonizar el estómago humano induciendo gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y cáncer gástrico(20). El peligro de desarrollar cáncer dependerá de la severidad de la metaplasia intestinal y atrofia gástrica (28).

Estudios prospectivos confirman que los pacientes sintomáticos infestados por *H.pylori* progresarán a cáncer en un 2.9%, comparado con una prevalencia nula en

no infectados. Los hallazgos sugieren que los adenocarcinomas gástricos derivan de la metaplasia intestinal y de la inflamación crónica inducida por la infección por *H.pylori* (20). También se asocia a otras neoplasias malignas gástricas como el linfoma MALT (tejido linfoide asociado a la mucosa), el cual es un linfoma de bajo grado de células B, en donde el *H.pylori* ha sido detectado en más del 75% de los pacientes (25).

En la erradicación exitosa del *H.pylori*, el infiltrado inflamatorio activo disminuye dramáticamente. De igual manera, decrece la hiperplasia e hipertrofia del epitelio de tipo gástrico; sin evidenciar una mejora en las células glandulares de tipo intestinal secundarias a la metaplasia. Por lo que se plantea que el desarrollo de metaplasia intestinal podría representar un cambio irreversible. Diversos metaanálisis apoyan la idea de que el exterminio de *H.pylori* es efectivo como prevención de cáncer gástrico solo en casos de pacientes sin metaplasia intestinal o displasia (20).

La erradicación de *H.pylori* previene la carcinogénesis gástrica en ausencia de atrofia severa, metaplasia intestinal o displasia (20). En definitiva, la erradicación lo más temprana posible es la más beneficiosa para logra la disminución de la inflamación activa de la mucosa, prevenir la progresión de lesiones precancerosas y revertir la atrofia gástrica antes del desarrollo de metaplasia intestinal (26).

Manejo de la gastritis por *Helicobacter pylori*

Se debe de ofrecer el tratamiento para *H.pylori* a todos los pacientes con exámenes confirmatorios de infección. La erradicación resulta difícil por la capacidad de desarrollar resistencia, por lo que se indican dos o más antibióticos en asociación a IBP y/o bismuto. La resistencia a antibióticos como claritromicina y metronidazol se presenta mayormente en aquellos con exposición previa reciente a dichos antimicrobianos.

La terapia triple, constituida por IBP, amoxicilina y claritromicina es utilizada como primera línea de manera habitual. Se sustituye la claritromicina por metronidazol en áreas de resistencia elevada a claritromicina(25). No obstante, literatura reciente

indica que dada su baja tasa de erradicación secundaria a la resistencia antibiótica, no se debería de recomendar como terapia de primera línea(26).

La recurrencia de la infección por *H.pylori* posterior a la terapia de erradicación, incluye los casos de reinfección y reactivación. En caso de falla de la terapia triple habitual, se ofrecen diversas opciones terapéuticas, dentro de las que se encuentran la terapia cuádruple, la secuencial y la de salvataje, las cuales se describen a continuación:

- Cuádruple: IBP, metronidazol, tetraciclinas y bismuto de duración variable.
- Secuencial: IBP con amoxicilina; seguido de IBP, claritromicina y tinidazol o metronidazol.
- Salvataje: IBP, amoxicilina, levofloxacino o ributina(25).

La terapia secuencial reporta tasas de erradicación mayores a 90%, en donde la falla fue secundaria a falta de adherencia o resistencia antibiótica. Si se sospecha resistencia a claritromicina o metronidazol, se puede optar por una terapia de salvataje (25).

Se logra un incremento de la operatividad de la terapia triple con el uso de inhibidores de protones en dosis altas dos veces al día. Los preferidos en Europa y Norte América, donde la prevalencia de metabolizadores rápidos de IBP es alta; son esomeprazol y rabeprazol (25).

La administración de drogas antisecretoras y antibióticas pueden conducir no sólo a la aparición de cepas resistentes, sino a la conversión de *H.pylori* a su estado latente, las cuales son capaces de causar úlcera péptica recurrente. Dicho evento explica la reaparición del microorganismo posterior a terapia supuestamente exitosa (24).

Se recomienda la confirmación de la desaparición de la infección por *H.pylori* en todos los pacientes, con mayor énfasis en aquellas con enfermedad ulceropéptica, síntomas dispépticos persistentes, linfoma MALT y en personas con tratamiento previo de cáncer gástrico temprano. Se aconseja el uso de test de ureasa en aliento a las cuatro semanas posteriores a la culminación del tratamiento (25).

La recurrencia aparece con más frecuencia en países en desarrollo. La tasa de recurrencia anual de 3.4% anual en naciones de ingresos elevados, mientras que en aquellos con bajos recursos aumenta a 8.7% (26).

2.3 Definición de términos básicos

Gastritis: Diagnóstico histopatológico que corresponde a la inflamación de la mucosa gástrica.

Helicobacter pylori: Bacteria Gram negativa espiral que induce inflamación de la mucosa gástrica, generando gastritis atrófica, metaplasia intestinal y cáncer gástrico. Corresponde a un carcinógeno con riesgo atribuible a cáncer gástrico.

Inhibidor de bomba de protón o IBP: Medicación utilizada para bloquear la secreción ácida del estómago. Incluye medicamentos como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol.

Terapia triple estándar: Amoxicilina 1000mg dos veces al día, claritromicina 500mg, inhibidor de bomba de protón a dosis habitual por 10 o 14 días.

Terapia secuencial: Lansoprazol 30mg y amoxicilina 1 gr por los primeros siete días, seguidos de lansoprazol 30mg, claritromicina 500mg, metronidazol 500mg por otros siete días todos indicados dos veces al día.

Terapia concomitante: Lansoprazol 30mg, amoxicilina 1 gr, claritromicina 500mg y metronidazol 500mg, todos dos veces al día por diez días.

Terapia cuádruple con bismuto: bismuto dicitrato 300mg cuatro veces al día, lansoprazol 30mg dos veces al día, tetraciclina 500mg cuatro veces al día, metronidazol 500mg tres veces al día por diez días.

Terapia dual: Omeprazol 20mg cuatro veces al día y amoxicilina 1 gr dos veces al día.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

La terapia triple estándar no erradicará la infección por *Helicobacter pylori*.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
V. independiente: terapia triple estándar en el tratamiento de la gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>	Manejo farmacológico con amoxicilina, inhibidor de bomba de protones y claritromicina.	Cualitativa	Uso de terapia triple	Nominal	Completa: amoxicilina 1000mg dos veces al día, claritromicina 500mg, inhibidor de bomba de protón a dosis habitual por 10 o 14 días.	Historia clínica
					Incompleta: menor de 9 días y/o dosis menores a las indicadas	
V. dependiente: infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Microorganismo causante de gastritis	Cualitativa	Infección confirmada por histología de H. pylori	Ordinal	Ausente: -	Informe de patología
					Leve: +	
					Moderado: ++	
					Severo: +++	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: observacional.

Según el alcance: analítico, estudio de cohorte.

Según el número de mediciones de las variables de estudio: transversal.

Según el momento de recolección de datos: retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Sujetos de cualquier sexo entre 18 y 90 años de edad que acuden a la consulta externa del Departamento de Gastroenterología en la Clínica Internacional, en quien se confirma infección por *Helicobacter pylori*, nunca tratados en quienes se indica terapia triple estándar y se evalúa la erradicación de la infección un mes posterior a la culminación el tratamiento farmacológico.

Población de estudio

Los pacientes que cumplen con criterios de selección y cuyas historias clínicas cuentan con toda la información requerida.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra es de 250 historias clínicas, calculado con el sistema software SPSS versión 23.

Muestreo o selección de la muestra

Muestreo probabilístico simple.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con historias clínicas completas, con letra legible
- Pacientes atendidos entre enero y diciembre de 2018 en la consulta externa de gastroenterología en la Clínica Internacional.
- Pacientes con diagnóstico de gastritis.
- Pacientes con confirmación histopatológica de infección por *Helicobacter*

pylori.

- Pacientes nunca antes tratados.
- Pacientes a quienes se les indica la terapia triple estándar.
- Pacientes a quienes se les evalúa la erradicación al mes de finalizado el tratamiento.

Criterios de exclusión

- Pacientes con historias clínicas incompletas.
- Pacientes tratados previamente con cualquier esquema.
- Pacientes con tratamiento incompleto.
- Pacientes en quienes no se logró evaluar la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.

4.3. Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se utilizarán historias clínicas completas con letra legible. Se utilizará el sistema de Sydney para confirmar la afectación histológica por *Helicobacter pylori*, así como la erradicación de la misma.

Instrumento de recolección y medición de variables

Se hará uso de una ficha de registro completando los datos obtenidos de las historias clínicas.

Se procederá a solicitar todas las historias evaluadas por el servicio de Gastroenterología en consulta externa entre enero y diciembre de 2018 en la Clínica Internacional. Se seleccionará las historias clínicas que cumplan con los criterios de inclusión y se descartarán aquellas que no los cumplan. Se completará la matriz de información con los datos requeridos.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se realizará el control de calidad de la base de datos obtenidos por medio de SPSS versión 23. Para el análisis de los datos se utilizarán Chi cuadrado. Se utilizará el sistema SPSS versión 23 como software estadístico para el análisis de la información obtenida.

4.5 Aspectos éticos

No existirá probabilidad de atentar contra los derechos de los participantes. Al ser un proyecto de investigación de tipo descriptivo, no requiere revisión u aprobación por el Comité de Ética, ni tampoco un consentimiento informado oral o escrito.

CRONOGRAMA

Pasos	2019										
	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
Redacción final del proyecto de investigación	X										
Aprobación del proyecto de investigación		X									
Recolección de datos			X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración de informe						X	X				
Correcciones del trabajo de investigación								X	X		
Aprobación del trabajo de investigación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	200.00
Soporte especializado	500.00
Transcripción	500.00
Impresiones	500.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	500.00
Total	2500.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ et al, Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):205-13
2. Dolapcioglu C, Koc-Yesiltoprak A, Ahishali E, Kural A, Dolapcioglu H, Soylu A, et al. Sequential therapy versus standard triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance setting. *Int J Clin Exp Med* 2014
3. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014
4. Ince AT, Tozlu M, Baysal B, Şentürk H, Arıcı S, Özden A. Yields of dual therapy containing high-dose proton pump inhibitor in eradication of *H. pylori* positive dyspeptic patients. *Hepatogastroenterology* 2014
5. Attumi TA, Graham DY. High-dose extended-release lansoprazole (dexlansoprazole) and amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Helicobacter* 2014
6. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen JD, Kao JY, Shun CT, Lu CW, Lin BR, Shieh MJ, Chang MC, Chang YT, Wei SC, Lin LC, Yeh WC, Kuo JS, Tung CC, Leong YL, Wang TH, Wong JM. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015
7. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, Castro-Fernández M, Ortuño J, Lucendo AJ, Herranz M, Modolell I, Del Castillo F, Gómez J, Barrio J, Velayos B, Gómez B, Domínguez JL, Miranda A, Martorano M, Algaba A, Pabón M, Angueira T, Fernández-Salazar L, Federico A, Marín AC, McNicholl AG. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015
8. Wook S, Jung H, Gyu, J. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1001-

9. Miftahussurur M, Yamaoka, Y. Appropriate First-Line Regimens to Combat *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance: An Asian Perspective. *Molecules* 2015, 20, 6068-6092
10. Dos Santos AA, Carvalho A. Pharmacological therapy used in the elimination of *Helicobacter pylori* infection: A review. *World J Gastroenterol* 2015 January 7; 21(1): 139-154
11. Liou JM¹, Fang YJ², Chen CC¹, Bair MJ³, Chang CY⁴, Lee YC¹ Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2016 Nov 12;388(10058):2355-2365.
12. Vianna J, Ramis I, Ramos D, Von Groll A, Da Silva P. Drug Resistance in *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* v. 53 no. 4 -out./dez. 2016
13. Xin Y, Manson J, Govan L, Harbour R, Bennison J, Watson E, Wu O. Pharmacological regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: an overview of systematic reviews and network meta-analysis. *BMC Gastroenterology* (2016) 16:80
14. Lee J, Sik K. Optimal first line treatment for *Helicobacter pylori* infection: recent strategies. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2016, Article ID 9086581, 7 pages
15. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases* 2016 January 16;4(1):-19
16. Moss S. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3:183–191
17. De Francesco V, Bellesia A, Ridola L, Manta R, Zullo A. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines *Annals of Gastroenterology* (2017) 30, 373-379
18. Huang C, Tsai K, Hsu P. Update on the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection - a continuing challenge from an old enemy. *Huang et al. Biomarker Research* (2017) 5:23
19. Mascellino M, Porowska B, De Angelis M, Oliva A. Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in *Helicobacter pylori* infection. *Drug Design, Development and Therapy* 2017:11 2209–2220

20. Tsukamoto T, Nakagawa M, Kiriya Y, Toyoda T, Cao X. Prevention of Gastric Cancer: Eradication of *Helicobacter pylori* and Beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1699
21. Santos E. Current approaches to gastric cancer in Peru and Mexico. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:55
22. Munteanu D, Etzion O, Ben-Yakov G, Halperin D, Eidelman L, Schwartz D, et al. Efficacy and safety of sequential versus quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection—A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2017 12(9): e0183302
23. Su J, Zhou X, Chen H, Hao Bo, Zhang W, Zhang G. Efficacy of 1st-line bismuth-containing quadruple therapies with levofloxacin or clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Medicine* (2017) 96:7(e5859)
24. Ivanovich V, Magomedalieva T. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol* 2017 July 21; 23(27): 4867-4878
25. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop C, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new . *Journal of Medicine and Life.* 2017;10(2):112-117.
26. Hu Y, Zhu Y, Lu N-H. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2017;7:168
27. Cover TL. *Helicobacter pylori* Diversity and Gastric Cancer Risk. *MBio.* 2016 Jan 26;7(1):e01869-15. doi: 10.1128/mBio.01869-15.
28. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015 Sep;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252. Epub 2015 Jul 17.
29. Rollan, Antonio et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico: Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. *Rev. méd. Chile.* 2014, vol.142, n.9
30. Han Y, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer (*J Cancer Prev* 2015;20:25-40)

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño del estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
Eficacia de la terapia triple en gastritis por <i>Helicobacter pylori</i> Clínica Internacional 2019	¿En qué medida la aplicación de la terapia triple logra erradicar la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes de la Clínica Internacional en 2018?	Objetivo general Evaluar la efectividad de la terapia triple estándar en la erradicación de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes de la Clínica Internacional en 2018.	Hipótesis general La terapia triple no erradicará la infección por <i>Helicobacter pylori</i> .	Observacional. Analítico, estudio de cohorte. Transversal. Retrospectivo.	Los pacientes que cumplen con criterios de selección y cuyas historias clínicas cuentan con toda la información requerida. El tamaño de la muestra calculado con el sistema software SPSS versión 23 elegidos con muestreo probabilístico simple.	Ficha de registro. Se realizará el control de calidad de la base de datos obtenidos por medio de SPSS versión 23. Para el análisis de los datos se utilizarán Chi cuadrado. Se utilizará el sistema SPSS versión 23 como software estadístico para el análisis de la información obtenida.
		Objetivos específicos Determinar la prevalencia de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en la población de estudio.	Hipótesis específicas La prevalencia de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en la población de estudio será elevada.			
		Identificar la tasa de curación de <i>Helicobacter pylori</i> posterior a la administración de terapia triple.	La tasa de curación de <i>Helicobacter pylori</i> posterior a la administración de terapia triple será inadecuada.			
		Determinar los efectos adversos provocados por la terapia triple en el tratamiento de infección por <i>Helicobacter pylori</i> .	Los efectos adversos provocados por la terapia triple en el tratamiento de infección por <i>Helicobacter pylori</i> serán frecuentes.			
		Identificar los efectos adversos provocados por la terapia triple en el tratamiento de infección por <i>Helicobacter pylori</i> como causa de abandono de tratamiento.	Los efectos adversos provocados por la terapia triple en el tratamiento de infección por <i>Helicobacter pylori</i> serán causa frecuente de abandono de tratamiento.			
		Relacionar la localización de la gastritis al diagnóstico y la tasa de curación posterior a la administración de terapia triple.	La localización de la gastritis al diagnóstico y la tasa de curación no se relacionará a la administración de terapia triple.			

2. Instrumentos de recolección de datos

DATOS PERSONALES							
FECHA				HISTORIA CLÍNICA			
NOMBRES				SEXO			
APELLIDOS				EDAD			
DIAGNÓSTICO							
CLASIFICACIÓN DE SYDNEY	Nula	Leve	Moderada	Marcada			
Actividad							
Inflamación crónica							
Atrofia glandular							
Metaplasia intestinal							
Densidad de <i>H.pylori</i>							
LOCALIZACIÓN DE GASTRITIS	Fúndica	Antral	Corporal	Pangastritis			
TRATAMIENTO							
DURACIÓN	<7días	7 días	10 días	14 días	>14 días		
ESQUEMA	Triple		Cuádruple	Secuencial		Salvataje	
EFECTOS ADVERSOS	Dolor abdominal	Emesis	Cefalea	Diarrea	Anorexia	Insomnio	Rash
ERRADICACIÓN	Sí			No			
Biopsia HP(-) post-terapia							