



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

ASOCIACIÓN ENTRE INFECCIÓN POR HELICOBACTER
PYLORI Y HEPATITIS AUTOINMUNE
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 2016-2018

PRESENTADA POR
ALVARO JOEL DEZA MENDOZA

ASESOR
MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA

LIMA – PERÚ
2020



**Reconocimiento - Compartir igual
CC BY-SA**

El autor permite a otros re-mezclar, modificar y desarrollar sobre esta obra incluso para propósitos comerciales, siempre que se reconozca la autoría y licencien las nuevas obras bajo idénticos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN ENTRE INFECCIÓN POR HELICOBACTER
PYLORI Y HEPATITIS AUTOINMUNE
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 2016-2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTADO POR
ALVARO JOEL DEZA MENDOZA**

**ASESOR
MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO**

LIMA, PERÚ

2020

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	
1.1. Descripción de problema	1
1.2. Formulación de problema	2
1.3. Objetivos	2
1.4. Justificación	2
1.5. Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes	4
2.2. Bases teóricas	5
2.3. Definición de términos básicos	8
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1. Formulación de hipótesis	9
3.2. Variable y operacionalización	9
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1. Tipo y diseño	10
4.2. Diseño muestral	10
4.3. Técnica y procedimiento de recolección de datos	13
4.4. Procesamiento y análisis de datos	13
4.5. Aspectos éticos	14
CRONOGRAMA	15
PRESUPUESTO	16
FUENTE DE INFORMACION	17
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram-negativa prevalente a nivel mundial que tiene una prevalencia de 30% en países como EUA y Canadá; 55%, en países como Japón y 48%, en Alemania; cifra significativamente menor a comparación de los países en vías en desarrollo como Chile (72%), Brasil (82%), Perú (78%) (1).

Esta enfermedad se asocia a diversos males, no solo gastrointestinales, sino hematológicas, cardiopulmonares, metabólicas, neurológicas y dermatológicas (2, 3). La asociación se encuentra respaldada en la inflamación de la respuesta inmune innata; estos llevan la generación de especies reactivas de oxígeno y, al existir grandes cantidades de estos reactivos, pueden generar diversas enfermedades (4).

La hepatitis autoinmune es una inflamación hepática de causa desconocida. Diversos estudios indican que existen factores desencadenantes, falla de los mecanismos de tolerancia inmune y predisposición genética para inducir a las células T inmunes a atacar a los antígenos hepáticos, lo que lleva a la necrosis inflamatoria progresiva y a la fibrosis del hígado (5, 6, 7). La sintomatología es inespecífica (astenia, ictericia, dolor abdominal, artralgia). La prevalencia es de 16 a 18 por 100 000 personas en Europa, de predominio femenino e inclusive 24 a 42 por 100 000 personas en Nueva Zelanda y Alaska (8, 9,10).

En Perú, la prevalencia es desconocida. A pesar de ello, existen estudios epidemiológicos de hepatitis autoinmune recibidos en hospitales de Perú (Rebagliati y Almenara) con 30 y 26 casos, respectivamente (11, 12), inclusive en el hospital Loayza, el cual ha reportado 46 pacientes, donde se evidencia que es más frecuente en pacientes mujeres en edad intermedia (48 años) (13).

El *Helicobacter pylori* también es considerado como un potencial desencadenante de enfermedad autoinmune, en particular de la gastritis autoinmune. También, se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes gastrointestinales y extragastrointestinales (5, 6); entre ellos, se estudió en cirrosis biliar primaria y

colangitis esclerosante primaria, sin embargo, los estudios se limitaron para hepatitis autoinmune (14, 15).

Entre los estudios para hepatitis autoinmune y la infección de *Helicobacter pylori*, se evidenció la mayor prevalencia en pacientes con hepatitis autoinmune a comparación del control (64.5% versus 53.2%), aunque sin diferencia significativa ($p=0.3$), lo cual no confirma que exista asociación causal (14).

1.2 Formulación del problema

¿Existe asociación entre hepatitis autoinmune e infección por *Helicobacter pylori*, en Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre años 2016 - 2018?

1.3 Objetivos

General

Determinar la asociación entre hepatitis autoinmune e infección por *Helicobacter pylori*, en Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre los años 2016 - 2018.

Específicos

Describir la epidemiología y manifestaciones clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre los años 2016 y 2018.

Determinar el número de casos con diagnóstico de *Helicobacter pylori* en pacientes con hepatitis autoinmune, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre los años 2016 y 2018.

1.4 Justificación

El presente trabajo es relevante, pues intenta encontrar una asociación entre una infección prevalente como el *Helicobacter pylori* y la hepatitis autoinmune. En caso exista una asociación, esta enfermedad podría convertirse en una enfermedad potencialmente prevenible; por lo tanto, se podría evitar nuevos casos de hepatitis autoinmunes con el tratamiento erradicador contra la infección del *Helicobacter pylori*, lo que ocasionaría disminución de costos en los servicios de salud en una

enfermedad en la que su tratamiento dura varios meses, mejoraría la calidad de vida y evitaría la deserción laboral de la población que pueda ser afectada.

Esta asociación, en caso de ser corroborada, impulsaría a realizar despistaje de infección de *Helicobacter pylori* no solo cuando el paciente presente dispepsia o descarte de cáncer gástrico, si no, en sospecha de enfermedades autoinmunes como la descrita en el presente trabajo.

Además, los pocos estudios previos entre estas enfermedades presentan resultados no concluyentes.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, debido a que se cuenta con el permiso del Hospital Nacional Arzobispo Loayza para su ejecución; además, cuenta la tecnología y capacidad necesaria para realizar el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* y hepatitis de diversas etiologías (hepatitis virales, hepatitis tóxica, por medicamentos, origen autoinmune), cuenta con apoyo diagnóstico para confirmar estas dos enfermedades, a través de exámenes de laboratorio, biopsia hepática y endoscopia digestiva alta con realización de biopsia gástrica.

El presente estudio es factible, porque existe interés y motivación de recurso humano de Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza para la ejecución del presente proyecto; además, se cuenta con el tiempo necesario para analizar los datos y la logística necesaria para culminar el presente trabajo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram-negativa microanaerobia prevalente, el cual está presente en todo el mundo; con una prevalencia de 30% desarrollados; significativamente es menor a comparación de los países en vías en desarrollo (72-82%) (1). La presencia de esta enfermedad ocasiona desde gastritis crónica leve a úlcera péptica y cáncer gástrico (16).

Esta enfermedad ha sido asociada a diversas enfermedades no solo gastrointestinales, sino extraintestinales (2, 3 ,16); la asociación se encuentra respaldada en la inflamación de la respuesta inmune innata. Estos llevan la generación de especies reactivas de oxígeno y al existir grandes cantidades de estos reactivos pueden generar diversas enfermedades (4).

Entre las enfermedades extraintestinales, resaltan las autoinmunes; resalta el *Helicobacter pylori* como un desencadenante de enfermedades como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, neuromielitis óptico y enfermedades hepáticas autoinmunes, las cuales han reportado asociación de presencia de anticuerpos anti – *Helicobacter pylori* y enfermedades autoinmunes (15).

El hígado es uno de los órganos que puede estar afectado por la presencia de la infección por *Helicobacter pylori*; sin embargo, los mecanismos de infección aún no son claros, algunos asociados a enfermedades del tracto biliar, colecistitis crónica, hepatocarcinoma y enfermedades hepáticas de origen autoinmune (17).

La hepatitis autoinmune es una inflamación hepática de causa desconocida; diversos estudios indican que existen factores desencadenantes, que llevan a la necrosis inflamatoria progresiva y a la fibrosis del hígado. La sintomatología es inespecífica (astenia, ictericia, dolor abdominal, artralgia). La prevalencia es de 16 a 18 por 100 000 personas en Europa, de predominio femenino e inclusive 24 a 42 por 100 000 personas en Nueva Zelanda y Alaska (8, 9).

En Perú, la prevalencia es desconocida. Sin embargo, se ha realizado estudios epidemiológicos de hepatitis autoinmune recibidos en hospitales EsSalud (Rebagliati y Almenara) donde han reportado 30 casos en un año y 26 en tres años, respectivamente (11, 12).

El *Helicobacter pylori* también es considerado como un potencial desencadenante de enfermedad autoinmune, en particular de la gastritis autoinmune. También, se ha relacionado con enfermedades autoinmunes gastrointestinales y extragastrointestinales como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, neuromielitis óptico y enfermedades hepáticas autoinmunes; entre ellos, ha sido estudiada principalmente en cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.

En la cirrosis biliar primaria, Shapira et al. reportaron anticuerpo contra *Helicobacter pylori* en 54% de los pacientes con cirrosis biliar primaria a diferencia de 31% de los pacientes con otras condiciones (18).

Krasinskas et al. han demostrado presencia de infección por *Helicobacter pylori* hasta 13% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune (19); sin embargo, los estudios han sido limitados para hepatitis autoinmune (14, 15).

Entre los estudios para hepatitis autoinmune y la infección de *Helicobacter pylori*, Durazzo et al. evidenciaron mayor prevalencia en pacientes con hepatitis autoinmune a comparación del control, aunque sin diferencia significativa, lo cual no confirma que exista asociación causal (14).

2.2 Bases teóricas

Infección por *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori* es una bacteria microaerófila que tiene como único reservorio al ser humano. El periodo de mayor riesgo para adquirir la infección es durante la niñez, porque hay mayor contacto interpersonal; aumenta, sobre todo cuando existe mayor cantidad de personas viviendo en el hogar, compartiendo cama, ambientes

poco saludables, condiciones precarias en el domicilio y región peri-domiciliaria; ausencia de condiciones básicas sanitaria, inapropiadas prácticas higiénicas. Aunque la transmisión interpersonal no está bien definida, esta puede ocurrir principalmente a través de contagio fecal-oral, oral-oral o directamente de persona a persona (20).

Patogenia del *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori* causa infección y manifestaciones clínicas debido a complejas interacciones entre el huésped (ser humano), el ambiente (estómago) y la bacteria. Está relacionada a proteínas como CagA, citotoxina vacuolante, adhesina BabA, ureasa, entre otras. Estas proteínas generan una serie de señalización y cascadas moleculares que originan enfermedades gástricas como: gastritis crónica, enfermedad de úlcera péptica, linfoma MALT y adenocarcinoma (21).

Patogenia de la infección por *Helicobacter pylori* para producir enfermedades extradigestivas no autoinmunes

Además de las proteínas patogénica mencionadas anteriormente, que causan enfermedades gástricas conocidas y estudiadas; existen otras proteínas patogénicas como acetaldeído que origina desnaturalización de proteínas y peroxidación de lípidos; el amonio, que impide la degradación proteica y vacuolización de lisosomas; catalasa, que degrada la toxina peróxido de hidrógeno derivada del neutrófilo; hemolisina, causa hemólisis, lipopolisarcidos que pueden inhibir la glicosilación de mucina, factor activador de plaquetas, mediador potente proinflamatorio. Cada uno de estos componentes podrían explicar la infección extradigestiva del *Helicobacter pylori* (22).

***Helicobacter pylori* y enfermedades extradigestivas no autoinmunes**

Diversos estudios demuestran la posible asociación entre el *Helicobacter pylori* y enfermedades como: enfermedad arteria coronaria, bronquiectasias, retardo de crecimiento, rosácea, urticaria, diabetes mellitus, migraña; sin embargo, los posibles mecanismos son poco conocidos y comprendidos, entre los cuales se postulan que ocurre, debido al aumento de mediadores proinflamatorios, fibrinógeno, lípidos y posible producción de toxina inductora de *flush* y la activación

del óxido nítrico (22, 23).

Patogenia del proceso infeccioso para producir manifestaciones clínicas autoinmunes

Las enfermedades asociadas entre el *Helicobacter pylori* y las de origen autoinmune, se expresan o se exacerban de la interacción de la susceptibilidad genérica y la exposición al medioambiente; de los cuales, se ha determinado los agentes infecciosos pueden desencadenar estas patologías. Entre ellos, incluyen a las bacterias, virus y parásitos; inclusive, microorganismos de la flora normal del ser humano. Se han propuesto serie de mecanismos que pueden causar enfermedades de origen autoinmune, entre ellos: el daño inflamatorio directo, altos niveles pro-inflamatorios de citoquinas como interferón entre las células T reguladoras y Th-17, la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Entre ellos, el *Helicobacter pylori* ha sido implicado en enfermedades de origen no autoinmune y de origen autoinmune (19, 20).

Infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades autoinmunes

El *Helicobacter pylori* presenta asociación con enfermedades como púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (20).

Además, el *Helicobacter pylori* se ha asociado a enfermedades hepáticas autoinmunes como colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune (20).

Hepatitis autoinmune

Enfermedad hepática de origen autoinmune que presenta actividad inflamatoria del tejido hepático con o sin necrosis, alteración del perfil hepático, y es altamente sospechosa si la fosfatasa alcalina es normal; además, las inmunoglobulinas se encuentran 1.5 mayor del valor límite superior normal. Puede presentar anticuerpos inmunológicos positivos, en ausencia de marcadores hepatotróficos virales y ausencia de consumo de alcohol y/o drogas hepatotóxicas. Su patogenia es prácticamente desconocida (24).

Hepatitis autoinmune e infección por *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori* ha sido estudiada como posible asociación principalmente en cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria; sin embargo, los estudios han sido limitados para hepatitis autoinmune (14, 25).

Una posible causa de desencadenar esta enfermedad es respaldada por la presencia de autoanticuerpos generados personas que padecen de gastritis y *Helicobacter pylori*, el *Helicobacter* induce autoanticuerpos contra la proteína Hsp 60, y puede desencadenar reacción autoinmune, lo que podría originar enfermedades de origen autoinmune. Sin embargo, Durazzo et al. evidenciaron mayor prevalencia en pacientes con hepatitis autoinmune a comparación del control (64.5% versus 53.2%), aunque sin diferencia significativa, debido a que su trabajo presentó dos limitantes: no ajustaron las poblaciones según estrato socioeconómico y su muestra fue escasa, lo que limitó a su trabajo a llegar a una conclusión válida (14).

2.3 Definición de términos básicos

***Helicobacter pylori*:** Bacteria espiral gram-negativa patógena del ser humano. Productor de ureasa de forma curva o ligeramente espiral, aislada en lesiones de gastritis o úlcera pépticas de pacientes afectados; asociada principalmente a enfermedades de origen gástrico y duodenal (1).

Hepatitis autoinmune: Enfermedad autoinmune que ataca al tejido hepático que está caracterizada por actividad inflamatoria de los hepatocitos, causando anormalidad en el perfil hepático, sobre todo en las aminotransferasas; además, las inmunoglobulinas se encuentran 1.5 mayor del valor superior normal. Puede presentar anticuerpos inmunológicos positivos, en ausencia de marcadores virales hepatotróficos y ausencia de consumo de alcohol y/o drogas hepatotóxicas (9).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

H_1 = Sí, existe asociación entre *Helicobacter pylori* y hepatitis autoinmune, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, año 2016-2018.

H_0 = No existe asociación entre *Helicobacter pylori* y hepatitis autoinmune, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, año 2016-2018.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus variables	Medio de verificación
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Determinado por la presencia de la bacteria a través de la biopsia(1)	Cualitativa	Reactivo, no reactivo	Nominal	Positivo Negativo	Historia clínica
Hepatitis autoinmune	Determinado por los criterios simplificados de la enfermedad del 2008(9)	Cualitativa	Criterios de hepatitis autoinmune simplificados del 2008.	Nominal	Positivo: mayor – igual de 7 puntos. (casos) Negativo: menor de 7 puntos (controles)	Historia clínica Ficha de evaluación
Edad	Es el tiempo en el que ha vivido una persona(26)	Cuantitativa	Años	Razón	1-100	Historia clínica DNI
Sexo	Características fisiológicas con las que se hacen hombres y mujeres (27)	Cualitativa	Masculino, femenino	Nominal	Masculino, femenino	Historia clínica DNI
Manifestaciones clínicas	Signos y síntomas asociados con una enfermedad en particular, la interpretación de cada uno de ellos lleva a un diagnóstico(28)	Cualitativo	Signos y síntomas	Nominal	Astenia, dolor abdominal, ictericia, eritema palmar, telangiectasia	Historia clínica Ficha de evaluación
Nivel socioeconómico	De acuerdo al nivel de pobreza según el distrito dónde vive(29)	Cualitativa	Quintil de pobreza	Ordinal	Quintil 1 (extrema pobreza) Quintil 2 (muy pobre) Quintil 3 (pobre) Quintil 4 (regular) Quintil 5 (aceptable)	Historia clínica y FONCODES

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: observacional.

Según el alcance: descriptivo.

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

Según el momento de recolección de datos: retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes atendidos consultorios externos de Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante los años 2016 y 2018.

Población de estudio

Pacientes atendidos en consultorios externos de gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, con diagnóstico de hepatitis autoinmune y sin diagnóstico de hepatitis autoinmune, que se realizaron endoscopia digestiva alta con biopsia gástrica durante los años 2016 y 2018.

Tamaño de muestra

El cálculo se realizó de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(Z_{\frac{\infty}{2}} + Z_{\beta})^2 \times PQ \times (r + 1)}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

$Z_{\infty/2} = 1.96$ para un $\infty = 0.05$

$Z_{\beta} = 0.84$ para un $\beta = 0.2$

$$\sqrt{P \times Q} = 3 \times (P_1 - P_2)$$

Se asume al desconocer las proporciones del grupo caso y grupo control en estudios anteriores, por lo que $r = 3$ controles por cada caso.

Se determina como resultado de 94 (grupo de casos) y 282 (grupo control).

Primer grupo: hepatitis autoinmune (casos): Todos los pacientes con atención en consultorios externos del servicio Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza con diagnóstico de hepatitis autoinmune entre los años 2016 y 2018 que cumplan los criterios de inclusión.

Segundo grupo: sin hepatitis autoinmune (controles): Pacientes con atención en consultorios externos del servicio Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza sin diagnóstico de hepatitis autoinmune y se han realizado endoscopia digestiva alta con biopsia gástrica entre los años 2016 y 2018 que cumplan los criterios de inclusión.

La muestra representativa para los controles será ajustada según edad, área de Residencia y estado socioeconómico a comparación de los pacientes con hepatitis autoinmune.

Muestreo

Pacientes atendidos en consultorios externos del servicio Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y se realizaron endoscopia digestiva alta con biopsia gástrica, durante los años 2016 y 2018 y, además, presenten todos los datos completos solicitados en la ficha de recolección de datos.

Criterios de selección

De inclusión

Casos

Pacientes que cumplan criterios simplificados de hepatitis autoinmune de acuerdo a la siguiente tabla y sumen mayor igual a 7.

Criterios diagnósticos simplificados para hepatitis autoinmune

		Puntaje
Auto - anticuerpos	Anticuerpos antinucleares (ANA) o Anticuerpo antimúsculo liso (SMA) o Anticuerpos anti hígado riñon (LKM) >1:40	1
	Anticuerpos antinucleares (ANA) o Anticuerpo antimúsculo liso (SMA) o Anticuerpos anti hígado riñon (LKM) Anticuerpo contra Antígeno Hepáticos Solubles o frente antígeno Hígado Páncreas (Anti SLA / Anti LP) mayor a 20 unidades	2
Inmunoglobulina G	Sobre el valor normal	1
	Mayor de 1.1 veces sobre el valor normal	2
Biopsia de tejido hepático	Criterios compatibles a hepatitis autoinmune	1
	Confirmado para hepatitis autoinmune	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2
	No	0
>=6 probable para hepatitis autoinmune (sensibilidad 91%; especificidad 94) >=7 definitivo para hepatitis autoinmune (sensibilidad 75%; especificidad 100%)		

Controles

Todos los pacientes que no presenten el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

De exclusión

Casos

Pacientes con antecedentes personales de: hepatitis B, hepatitis C, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis tóxica, hepatitis metabólica, enfermedad úlcero-péptica, cáncer gástrico.

Pacientes con antecedentes familiares: cáncer gástrico.

Controles

Pacientes con antecedentes familiares: cáncer gástrico.

Pacientes con antecedentes personales de: dispepsia, enfermedad úlcero-péptica, cáncer gástrico, hepatitis B, hepatitis C, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis tóxica, hepatitis metabólica.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se tomará una ficha de recolección, en la cual se extraerá información de la historia clínica y del Sistema de Base de Datos Computarizado de Gastroenterología utilizado para redactar los resultados de la endoscopia digestiva alta.

La ficha de recolección de datos consiste en 9 ítems, en el cual se incluyen preguntas abiertas como número de historia clínica, edad, distrito de procedencia, diagnóstico de endoscopia alta; además, se incluyen preguntas cerradas como sexo, manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos para hepatitis autoinmune, biopsia gástrica.

La ficha de datos fue realizada por el autor a través de la revisión de bibliografía.

La ficha será validada en campo a través de una prueba piloto, luego será consultada a tres expertos de la especialidad de Gastroenterología para verificar la validez de contenido. Además, se utilizará el test de Alfa de Cronbach con el objetivo de verificar su fiabilidad. La ficha de recolección se adjunta en anexo.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

La recopilación estará a cargo del investigador.

Los pacientes seleccionados se toman a partir del sistema del servicio de Estadística del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (historias clínicas) y del Sistema de Base de Datos Computarizado del servicio de Gastroenterología; luego, se procesará la información a través de una codificación realizado en Microsoft Excel 2016.

La interpretación de los resultados se realizará a través de cuadros de distribución, frecuencias; además, establecer asociaciones en cada uno de los grupos. Luego, se procederá a comparar cada una de las variables y posteriormente se generará un cuadro de doble entrada de la siguiente forma.

Asociación entre *Helicobacter pylori* y hepatitis autoinmune

	Hepatitis autoinmune	Ausencia de hepatitis autoinmune
Test de ureasa positivo	A	B
Test de ureasa negativo	C	D

Luego de introducir los datos, se utiliza la prueba de independencia (Chi – cuadrado) al 95% ($\alpha=0.05$) para determinar si existe asociación entre infección del *Helicobacter pylori* (test de ureasa positivo o biopsia gástrica positiva) y hepatitis autoinmune a través del Odds Ratio.

4.5 Aspectos éticos

El presente trabajo se realizará la aprobación del Comité de Ética del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y de la Universidad de San Martín de Porres; existe la garantía que los resultados obtenidos serán utilizados solamente para fines de investigación; se mantendrá en anonimato la información de los pacientes seleccionados, según el Código de Ética del Colegio Médico del Perú (artículo 41, inciso h y artículo 77) (30).

CRONOGRAMA

Pasos	2020-2021											
	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Redacción final del proyecto de investigación	X	X	X	X	X							
Aprobación del proyecto de investigación					X							
Recolección de datos						X	X	X				
Procesamiento y análisis de datos									X			
Elaboración del informe										X		
Correcciones del trabajo de investigación											X	
Aprobación del trabajo de investigación											X	
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	400.00
Adquisición de software	900.00
Internet	300.00
Impresiones	400.00
Logística	300.00
Traslados	1000.00
TOTAL	3300.00

Los costos serán asumidos íntegramente por el investigador.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon R, Bazzoli F, van der Merwe SvdM, et al. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Helicobacter pylori in developing countries. 2010
2. Szlachcic A. The link between Helicobacter pylori infection and rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002; 16 (4): 328 – 33.
3. Monzón H, Esteve M, Forné M, Loras C, Rosinach M, Espinos JC, Salas A, et al. Helicobacter pylori infection as a cause of iron deficiency anemia of unknown origin. World J Gastroenterol. 2013; 19: 4166-71.
4. Gravina A, Ruocco E, Federico A. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. United European Gastroenterol J. 2015; 3 (1): 17-24.
5. Czaja A. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: status and future directions. Gut Liver. 2016; 10 (2): 177 – 203.
6. Doycheva I, Gulamhusein AF, Watt KD. Autoimmune hepatitis: current and future therapeutic options. Liver Int. 2019; 39 (6): 1002-13.
7. Zachou K, Koukoulis GK, Muratori P, Granito A, Fabbri A, Gatselis N, et al. Review article: autoimmune hepatitis: current management and challenges. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38: 887-913
8. Manns MP, Gorham JD, Czaja AJ, Krawitt EL, Vergani D, Mieli G, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. AASLD Practice Guidelines. Hepatology. 2010, 51 (6): 2193-213.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Hepatology J. 2015; 62 (1): 100-11
10. Zolfino T, Norris S, Harrison PM, Heneghan MA, McFarlane IG, Portmann BC. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of Caucoid ethnic. Gut. 2002; 50: 713-7.
11. Davalos M, Bustios C, Roman R, Yabar A, Bustios C, Yabar A. Hepatitis autoimmune: forma clínica y factores relacionados con respuesta a tratamiento. Rev Gastroenterol Peru. 2004; 24: 305-13.
12. Jauregui Villafuerte Am. Hepatitis autoimmune: Presentación y características clínicas. 2002. UNMSM

13. Paredes M, Lozano A, Chirinos N, Martinez A. Enfermedades reumatológicas más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática autoinmune en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2008-2013. *Rev gastroenterol. Peru.* 2014, 34 (4): 305-10
14. Durazzo M, Premoli A, Pelicano R, Leone M, Berruti M, Ponzetto A, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *Digestive Dis and Sci.* 2002; 47(2): 380 – 3.
15. Symk DS, Mytilinaiou MG, Koutsoumpas AL, Sakkas LI, Erlini IR, Bogdanos DP. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (3): 613 – 29.
16. Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2011; 16:65–9
17. Salehi H, Ninakari M. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver enzymes in patients referring with unexplained hypertransaminasemia. *Adv Biomed Res.* 2014; 3:131.
18. Sharpira Y, Portal BS, Agmon N, Renaudinau Y, Barzilai O, Ram M, et al. Serum markers of infections in patients with primary biliary cirrhosis.
19. Krasinkas AM, Randhawa P, Yao Y, Sepulveda AR, Dore MP. *Helicobacter pylori* may play a contributory role in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2265 – 70.
20. Coelho LG, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MdC, Zaterka S, et al. IV Consenso Brasileiro sobre a infeccao por *Helicobacter pylori*. *Arq. Gastroenterol* 2018; 55 (2): 97-121.
21. Backert S, Neddermann M, Maubach G, Naumann M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2016; 21 (S1): 19-25.
22. Tsang K, Lam S. *Helicobacter pylori* and extra-digestive disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 1999: 14(9), 844-50.
23. Czaja AJ. Nature and implications of oxidative and nitrosative stresses in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2016; 13:122–123
24. Heneghan M, Yeoman A, Verma S, Smith A, Langhi M. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013, 282: 1433-44.
25. Galperin C, Gershwin ME. Immunopathogenesis of gastrointestinal and hepatobiliary diseases. *JAMA.* 1997; 278:1946–1955. doi: 10.1001/jama.278.22.1946.

26. Diccionario de la Real Academia Española. 22º ed. Madrid: Espasa Calpe, 2011.
27. ¿Qué significa sexo y género? [Internet]. Génova: OMS [citado el 4 de noviembre del 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/gender/whatisgender/en/>
28. Foncodes – Fondo de Cooperación para el Desarrollo Social [citado el 4 de noviembre del 2018]. Disponible en: <http://www.foncodes.gob.pe>
29. Concise Dictionary of Modern Medicine. 1º ed. New York: McGraw-Hill, 2002.
30. Código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú. Lima: CMP, 2007.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Asociación entre infección por <i>Helicobacter pylori</i> y hepatitis autoinmune Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2016 - 2018	¿Existe asociación entre hepatitis autoinmune e infección por <i>Helicobacter pylori</i> en Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre años 2016 - 2018?	<p>General</p> <p>Determinar la asociación entre hepatitis autoinmune e infección por <i>Helicobacter pylori</i>, en Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre años 2016 - 2018.</p>	H1: Si, existe asociación entre <i>Helicobacter pylori</i> y hepatitis autoinmune en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre años 2016-2018.	<p>Según la intervención del investigador: estudio observacional.</p> <p>Según el alcance: estudio descriptivo.</p> <p>Según el número de mediciones de las variables de estudio: estudio longitudinal</p>	Pacientes atendidos en consultorios externos de Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y se realizaron Endoscopia Digestiva Alta con biopsia gástrica durante los años 2016 y 2018.	Recolección de datos: Historia Clínica y la Base de Datos de Gastroenterología
		<p>Específicos</p> <p>-Describir la epidemiología y manifestaciones clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune.</p> <p>Determinar el número de casos con diagnóstico de <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con hepatitis autoinmune</p>	H0: No existe asociación entre <i>Helicobacter pylori</i> y hepatitis autoinmune en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre años 2016-2018.	<p>Según el momento de recolección de datos: estudio retrospectivo</p>		

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. HISTORIA CLÍNICA: _____
2. SEXO: MASCULINO () FEMENINO ()
3. EDAD: _____
4. DISTRITO DE PROCEDENCIA: _____
5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:
Astenia () Dolor abdominal () Ictericia ()
Eritema palmar () Telangiectasias ()
6. ESTATUS SOCIOECONÓMICO: QUINTIL _____
7. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SIMPLIFICADOS PARA HEPATITIS AUTOINMUNE:

		PUNTAJE
Auto – anticuerpos	LKM o SMA o AMA > 1: 40	1
	LKM o SMA o AMA > 1: 80	2
	LP/SLA positivo (> 20 unidades)	
Inmunoglobulina G	Mayor del límite normal	1
	>1.1 veces del valor normal	2
Biopsia de tejido hepático	Compatible con Hepatitis autoinmune	1
	Típico para hepatitis autoinmune	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2
	No	0

Suma: _____

Hepatitis autoinmune: Sí () NO ()

8. DIAGNÓSTICO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

9. BIOPSIA GÁSTRICA: POSITIVO PARA *HELICOBACTER PYLORI* ()
NEGATIVO PARA *HELICOBACTER PYLORI* ()