



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

COMPARACIÓN ENTRE TERAPIA DUAL Y TERAPIA TRIPLE CONVENCIONAL PARA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN UN HOSPITAL NIVEL III - LIMA

Nombre del Autor: PAUL GOMEZ HINOJOSA

Nombre del Asesor:

- Dr. EDUAR ALBAN BRAVO PAREDES
- Dra. LAURA MELISSA MORI LLONTOP

LIMA – PERÚ

2019

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La infección por *Helicobacter pylori* afecta alrededor del 60% de la población mundial y está asociado con el desarrollo de gastritis crónica, cáncer gástrico y el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa; de ahí la importancia en procurar la erradicación, idealmente con un esquema de tratamiento que tenga buena efectividad, tolerancia y menor riesgo de generar resistencia. **OBJETIVOS:** Comparar la tasa de erradicación del *Helicobacter pylori* con terapia dual a altas dosis y terapia triple convencional en el Hospital Nacional Cayetano Heredia-Lima.. **MÉTODO:** Se realizará un estudio cuasi experimental, transversal, de grupo control no equivalente con medidas antes y después (pre y post tratamiento) durante el periodo de Agosto del 2017 a Setiembre del 2018 en el Hospital Cayetano Heredia. Los datos serán sometidos a análisis univariado y para establecer la relación entre variables se utilizará la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando sea necesario (Análisis bivariado). Para comparar el porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* se usara regresión logística simple y análisis de varianza.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; inhibidor de bomba de protones; terapia dual a altas dosis.

1. TÍTULO:

COMPARACIÓN ENTRE TERAPIA DUAL Y TERAPIA TRIPLE CONVENCIONAL PARA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* EN UN HOSPITAL NIVEL III-LIMA

2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

2.1. INTRODUCCIÓN: La infección por *Helicobacter pylori* afecta alrededor del 60% de la población mundial, encontrándose mayor prevalencia en países en vías de desarrollo (80-90%) que en los países desarrollados (10- 50%) (1-4).

La prevalencia en Latinoamérica se encuentra alrededor del 60%, con porcentajes que varían del 30% al 90%, según las características socioeconómicas y demográficas (2).

En nuestro país la tasa de prevalencia de la infección se encuentra alrededor del 75%, con una disminución progresiva y sostenida a un 45% en los estratos socioeconómicos medio y alto (3,6,7). Un estudio publicado en el 2010, encontró una prevalencia de 38.5 % en pacientes de una Clínica Privada de Lima (8).

La infección por *Helicobacter pylori* causa enfermedad ulcero péptica, gastritis crónica activa, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) y cáncer gástrico (1); por lo tanto es importante administrar tratamiento oportuno para su erradicación.

El consenso de Maastricht V, recomienda que la terapia que contenga inhibidores de bomba de protones (IBP) y claritromicina debe ser utilizada con pruebas previas de susceptibilidad, especialmente en países con resistencia a claritromicina mayor a 15% (9). Inicialmente hacia el año de 1990 cuando se inició la terapia triple, los estudios encontraron tasas de erradicación por encima de 90%. Sin embargo, estudios recientes muestran tasas de erradicación alrededor del 70% (10). En nuestro hospital la terapia triple es la terapia de primera línea con una tasa de erradicación de 77.2%(11) y 61.7%(12).

Esta disminución de tasa de erradicación se debe a la tasa de resistencia a los macrólidos, principal factor que condiciona falla al tratamiento (13). La Organización Mundial de Gastroenterología menciona que la resistencia a la claritromicina varía entre 5-25%; del metronidazol del 50-80% y de la amoxicilina de 0-1% (14). En un meta-análisis se encontró que la resistencia a claritromicina causó una reducción del 66% en la tasa de erradicación de la triple terapia estándar que contiene un IBP, claritromicina y amoxicilina (15).

En el Perú la resistencia a claritromicina se encuentra entre 6.67% a 27% (3), sin embargo, en un estudio que se lleva a cabo en el Hospital Cayetano Heredia, encontró en 76 cepas recuperadas de biopsias gástricas una resistencia primaria a amoxicilina de 32.9%, a claritromicina 35.5%, a metronidazol 61.8%, a levofloxacin 53.9%, a tetraciclina 3.9% y a rifampicina 46.1%. Así mismo se encontró una resistencia del 10.5% a amoxicilina y claritromicina (16). Debido a esto y con el objetivo de obtener tasas de erradicación satisfactorios utilizando drogas seguras, diferentes regímenes de tratamiento modificados

vienen siendo investigados hasta la fecha. Uno de estos esquemas de tratamiento es la terapia dual con dosis más altas de inhibidor de bomba de protones y amoxicilina, encontrándose según recientes estudios eficacia de más del 80% según este régimen de tratamiento dual, como terapia de primera línea y de rescate en pacientes con fracaso del tratamiento (17-22).

Este estudio tiene como objetivo comparar terapia dual a dosis altas versus la terapia triple convencional en la erradicación de *Helicobacter pylori*.

2.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿La terapia dual tiene mayor porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* que la terapia triple convencional en un Hospital Nivel III-Lima?

2.3. JUSTIFICACIÓN: El presente trabajo de investigación se justifica porque la infección por *Helicobacter pylori* constituye un serio problema de salud pública debido a su alta prevalencia a nivel mundial, nacional y local, teniendo en cuenta además que el tratamiento actual de primera línea ofrece tasa de erradicación cercana o inferior al 80%, debido al incremento de la resistencia a antibióticos utilizados en el esquema de tratamiento. La investigación permitirá comparar los porcentajes de erradicación de dos esquemas de tratamiento terapia dual (amoxicilina + IBP a altas dosis) y terapia triple convencional (amoxicilina + claritromicina + IBP a dosis estándar), siendo la terapia dual recientemente reconocido por el consenso de Maastricht V y el Colegio Americano de Gastroenterología como esquema de tratamiento, así mismo incluido en la Guía de diagnóstico y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* del Hospital Cayetano Heredia. Además permitirá conocer la efectividad de la terapia triple convencional utilizada al momento como primera línea de tratamiento, todo esto basado en función a los últimos estudios que muestran un porcentaje de efectividad de alrededor del 70-80% de la terapia triple convencional, evidenciando mejores tasas de efectividad con terapia dual a altas dosis, con porcentajes que varían de 85-95% (9, 17-22). Con estos resultados esperamos que las autoridades del sector salud adopten medidas para mejorar el tratamiento de infección por *Helicobacter pylori*, logrando con todo ello disminuir la morbimortalidad dependiente de esta enfermedad.

3. FUNDAMENTO TEORICO:

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), es una bacteria Gram negativa con forma de espiral, microaerofílico, con varios flagelos polares para la movilidad. Sólo puede sobrevivir a un pH periplásmico de 4,0-8,5 y sólo puede crecer a un pH periplásmico de 6,0-8,5. Una característica bioquímica conocida de *H. pylori* es su capacidad para producir ureasa, que puede hidrolizar la urea gástrica para liberar amoníaco, neutralizar el ácido gástrico y aumentando el pH a 4,0-6,0 periplásmico, lo cual protege al *H. pylori* del ácido gástrico (13).

Las vías de contagio son: fecal-oral, oral-oral y gastro-oral.

El *Helicobacter pylori* tiene la capacidad de penetrar en la mucosa, navegar a través del moco gástrico mediante un flagelo adaptado al medio ácido, libera enzimas que pueden causar daño celular mediante mecanismos directos o indirectos, evadir y activar la respuesta sistema inmune y mantener una colonización e inflamación crónica(3).

Para realizar el diagnóstico y verificar erradicación de infección por *Helicobacter pylori*, se tiene pruebas no invasivas e invasivas. Dentro de los métodos no invasivos tenemos: **test de la urea en aliento, serología, detección del antígeno en heces** (3,9). Los métodos invasivos se realizan cuando la endoscopia de vías digestivas altas está indicada en pacientes dispépticos, debiendo recolectarse una muestra del antro y cuerpo gástrico para análisis histológico y/o test rápido de ureasa (TRU) para identificación de *H. pylori* siendo recomendado como una prueba de diagnóstico de primera línea.

Con respecto al **tratamiento** la terapia triple con IBP-claritromicina sin pruebas previas de sensibilidad debe abandonarse cuando la tasa de resistencia a la claritromicina sea superior al 15%. En las zonas de baja resistencia a claritromicina, se recomienda la terapia triple como tratamiento empírico de primera línea.

En las zonas de alta resistencia (mayor al 15%) a la claritromicina, se recomiendan terapia cuádruple con bismuto o terapia concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol). Actualmente, la terapia concomitante debe ser la terapia cuádruple sin bismuto de elección ya que ha demostrado ser la más eficaz para superar la resistencia a los antibióticos (9,23). En las zonas de alta resistencia dual a claritromicina (mayor al 15%) y metronidazol (mayor al 40%), la terapia cuádruple con bismuto es el tratamiento de primera línea.

Después del fracaso de la triple terapia con PPI-claritromicina-amoxicilina, se recomienda un tratamiento cuádruple con o sin bismuto (terapia concomitante) o un tratamiento que contenga fluoroquinolona como tratamiento de segunda línea. Sin embargo dada la alta resistencia a quinolonas se sugiere adicionar bismuto a la terapia triple con quinolona.

También se pueden considerar terapia dual con IBP y amoxicilina a dosis altas (ya sea como tratamiento de primera o segunda línea).

Después del fracaso de la terapia cuádruple con bismuto o alguna otra terapia de segunda línea, se debe realizar cultivo y sensibilidad antibiotica para un adecuado tratamiento. Debe evitarse terapia de tercera línea empírica (9).

La duración del tratamiento de la terapia cuádruple de bismuto debe ampliarse a 14 días, a menos que las terapias de 10 días resulten eficaces localmente. La terapia triple debe tener una duración de 14 días. La duración recomendada del tratamiento cuádruple que no contiene bismuto (Concomitante) es de 14 días, a menos que las terapias de 10 días resulten eficaces en la zona (9,23).

Definición de esquemas:

Terapia triple estándar o convencional (TTE): IBP 2v/día+ amoxicilina (1gr 2v/día) y claritromicina (500 mg 2v/día) o metronidazol (500 mg 2v/día)..

Terapia concomitante: IBP + amoxicilina (1gr 2v/día) + claritromicina (500 mg 2v/día) + metronidazol (500 mg 3v/día).

Terapia cuádruple con bismuto: IBP 2 veces al día + subsalicilato de bismuto (550 mg 4v/día) + furazolidona (200 mg 2v/día) + tetraciclina (500 4v/día). La tetraciclina puede ser sustituida por doxiclina 100 cada 12 horas.

Terapia dual a dosis altas: combina IBP (omeprazol 40 mg 2-3v/día) + amoxicilina 1gr 3v/día por 14 días.

4. HIPÓTESIS:

Ho: La terapia dual no tiene mayor porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* que la terapia triple convencional en un Hospital Nivel III -Lima.

Hi: La terapia dual tiene mayor porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* que la terapia triple convencional en un Hospital Nivel III -Lima.

5. OBJETIVOS:

Objetivo general: Comparar los porcentajes de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia dual y terapia triple convencional en el Hospital Nacional Cayetano Heredia-Lima

Objetivos secundarios:

- Estimar la frecuencia de efectos adversos de terapia dual y terapia triple convencional.
- Identificar los factores que intervienen en la erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Describir las características epidemiológicas de los pacientes que ingresen al estudio.

6. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN:

CUADRO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	CATEGORIAS	INDICADOR	FUENTE
VARIABLE DEPENDIENTE								
Erradicación de Helicobacter pylori	Prueba negativa con el Test de aliento a las 4 semanas post tratamiento.	Salud	Prueba negativa con el test de aliento entre las 4 a 8 semanas post tratamiento.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Resultado negativo en la prueba de laboratorio.	Informe de laboratorio
VARIABLE INDEPENDIENTE								
Terapia dual	Esquema de tratamiento con amoxicilina y omeprazol a dosis altas	Salud	Omeprazol 40mg (tid) y Amoxicilina 1 gr (tid) x 2 ss	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Ficha elaborada	Entrevista elaborada
Terapia triple convencional	Esquema de tratamiento con amoxicilina, claritromicina y omeprazol		Omeprazol 20 mg cada 12h, Amoxicilina 1 gr cada 12h y Claritromicina 500mg cada 12 horas por 2 ss	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Ficha elaborada	Entrevista elaborada

VARIABLES INTERVINIENTES								
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Características demográficas	Años cumplidos que presenta el paciente en riesgo en el momento de la investigación	Cualitativa ordinal	Ordinal	Q1 Q2 Q3 Q4	Años cumplidos	Entrevista elaborada
Sexo	Característica de la persona humana que la define como varón o mujer		Característica fenotípica o género por DNI	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	Masculino Femenino	DNI	Entrevista elaborada
Índice de masa corporal	Es una relación entre la estatura y el peso que mide el contenido de grasa corporal.	Salud	Definido a partir de los valores del IMC. IMC = $\text{Peso (Kg)} / \text{Estatura}^2$ (m)	Cualitativa ordinal	Ordinal	<18.5: peso bajo	IMC	Entrevista elaborada
						18.5-24.9: peso normal		
						25-29.9: sobrepeso		
						30-34.9: obesidad I		
						35.39.9: obesidad II		
>= 40: obesidad III								
Densidad de <i>Helicobacter pylori</i>	Cantidad promedio de bacterias en el segmento más comprometido de la biopsia.	Evaluación semi-cuantitativa de la presencia de <i>Helicobacter pylori</i> en el campo más comprometido de la biopsia	Cualitativa ordinal	Ordinal	1 (+) 2 (+) 3 (+)	Ficha elaborada	Entrevista elaborada	
Consumo de tabaco	Aquella persona que consume como mínimo un cigarrillo al día	Aquella persona que consume como mínimo un cigarrillo al día	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Ficha elaborada	Entrevista elaborada	
Efectos adversos	Presencia de signos y síntomas secundarios al uso de un fármaco.	Presencia de al menos un signo o síntoma secundarios al uso de terapia de erradicación de <i>H. pylori</i> .	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Ficha elaborada	Entrevista elaborada	
Adherencia al tratamiento	Cumplimiento de la medicación de acuerdo con la dosificación.	Consumo de al menos el 70% de la dosis total del esquema indicado.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Ficha elaborada	Entrevista elaborada	
Uso previo de antibiótico	Uso de antibióticos para tratamiento de algún proceso infeccioso.	Consumo en los últimos 3 meses fármacos que se incluyan en el tto de erradicación de <i>H. pylori</i> .	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	SI NO	Ficha elaborada	Entrevista elaborada	

6. METODOLOGÍA

6.1. TIPO DE ESTUDIO: El presente estudio será conducido mediante un diseño cuasi experimental, transversal, de grupo control no equivalente con medidas antes y después (pre y post tratamiento).

6.2. POBLACIÓN Y MUESTRA:

6.2.1. DELIMITACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL:

La investigación se desarrollará en el Hospital Cayetano Heredia, durante el periodo julio del 2017 a setiembre del 2018.

6.2.2. POBLACIÓN BLANCO (DIANA):

Todos los pacientes entre 18 y 65 años que acudan por síntomas de dispepsia a consultorio externo del servicio de gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia.

6.2.3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:

6.2.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Todos los pacientes entre 18 y 65 años con dispepsia y prueba histopatológica positiva para *Helicobacter pylori* del servicio de gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia.

6.2.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Uso de terapia de erradicación previa.
- Embarazo o lactancia.
- Alergia a penicilinas o macrolidos.
- Presencia de enfermedad grave (renal, pulmonar, hepática, cardiovascular).
- Presencia de cáncer activo.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

6.2.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que no cuenten con prueba de control de erradicación (test de aliento).
- Paciente que no completen por lo menos el 70% de la duración de tratamiento indicado.

6.2.4. DEFINICIÓN DE LA MUESTRA:

La muestra estará conformada por adultos entre 18 y 65 años que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

❖ Tipo de muestreo: NO PROBABILÍSTICO - CONSECUTIVO.

Para calcular el tamaño de muestra se utilizó el programa Epidat 4.0.

[1] Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes:

Datos:

Proporción esperada en	
Población 1:	62,000%
Población 2:	80,000%
Razón entre tamaños muestrales:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	99	99	198

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

El valor de 62% (población 1-grupo terapia triple estándar) se consideró en base a los resultados de un estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia sobre erradicación de *Helicobacter pylori* (13). El valor de 80% (población 2-grupo terapia dual a dosis altas) se consideró en base a que es el mínimo aceptado para utilizar un esquema de tratamiento, además considerando los estudios que utilizaron terapia dual el porcentaje de erradicación siempre fue superior al 80% (17-22).

7. RECOLECCIÓN, PROCESAMIENTO, ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE DATOS

7.1. RECOLECCIÓN DE DATOS:

7.1.1. FUENTES E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Todos los datos serán recolectados a partir de fuentes primarias: entrevista e informe de exámenes de laboratorio e histopatológicos.

Para la recolección de datos se ha diseñado un instrumento que consta de un total de 24 ítems, las cuales el entrevistador formulará al participante a modo de preguntas, algunas de las cuales son abiertas en tanto que otras ofrecen alternativas para marcar con “X”. Algunos de los ítems serán tomados de los resultados de exámenes de laboratorio e histopatología.

7.1.2. TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

La técnica a utilizar será la entrevista semiestructurada, mediante la cual se recolectarán datos de los pacientes durante su atención médica en consultorio externo del servicio de gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia y estará a cargo del grupo de investigación en coordinación con los médicos del servicio de gastroenterología. Esto se logrará mediante una persona del equipo de investigación que permanecerá en consultorio del servicio de gastroenterología para encargarse de tomar los datos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión y deseen participar del estudio.

Los médicos del servicio de gastroenterología y del grupo de investigación serán encargados de asignar el tratamiento (terapia triple convencional o terapia dual) con indicaciones precisas, dicho tratamiento será conocido por el paciente, médico y por el grupo de apoyo de investigación. La asignación de terapia dual o terapia triple se realizará considerando números pares o impares, es así que los pacientes de número par recibirán terapia dual y los pacientes de número impar terapia triple. Siendo el primer número a elegir par o impar en relación a la fecha (día par o impar) del primer día de reclutamiento de pacientes. Teniendo en cuenta además que previo al inicio del tratamiento (terapia dual o terapia triple convencional) según los criterios de inclusión y exclusión, ambos grupos compartirían características basales similares que no afecte la asignación de tratamiento.

Para vigilar el cumplimiento del tratamiento se ratificará a cada paciente participante la importancia del cumplimiento de su tratamiento, así mismo el grupo de investigación realizará seguimiento mediante llamadas vía telefónica a la semana y a las 2 semanas de iniciado el tratamiento. Además de un control médico entre las 4 y 8 semanas post tratamiento que será a cargo de los médicos del servicio de gastroenterología en participación conjunta con el grupo de investigación para la recolección final de datos.

7.2. PROCESAMIENTO:

7.2.1. REVISIÓN:

Una vez llevada a cabo la recolección de datos, se procederá a revisar cuidadosamente cada uno de las entrevistas con el propósito de verificar que todas las preguntas hayan sido contestadas de acuerdo a las instrucciones, además de un estricto seguimiento a los esquemas de tratamiento planteados para este estudio.

7.2.2. CLASIFICACIÓN Y CODIFICACIÓN:

Los datos serán clasificados en función del tipo de variable y del número de categorías que esta incluya. De la misma manera se implementará un sistema de codificación basados en números cardinales (0,1,2,3,...) los cuales serán establecidos de acuerdo a las categorías de estudio.

Las variables cuantitativas se mantendrán como tal durante el procesamiento, siendo la edad (única variable cuantitativa) categorizada en cuartiles. En tanto que las variables cualitativas serán codificadas de forma directa.

Además se asignará el código “9” para datos que por cualquier razón no pueden ser obtenidos (desconoce la respuesta, se niega a responder).

7.2.3. PROCESAMIENTO:

Los datos recolectados se almacenaran en una base de datos, utilizando para esto el programa Microsoft Excel versión 2010. Posteriormente se utilizará el programa estadístico STATA versión 14 para su respectivo análisis.

7.3. ANÁLISIS DE DATOS:

La información se registrará en el instrumento elaborado para almacenarse posteriormente en una base de datos utilizando el software Microsoft Excel. Para el análisis de datos se empleará el software estadístico STATA.

Los datos serán sometidos a análisis univariado para calcular medidas de frecuencia como proporciones y porcentajes para variables cualitativas, en tanto que para variables cuantitativas se calcularán medidas de tendencia central como media y mediana.

Para establecer la relación entre variables se utilizará la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando sea necesario (Análisis bivariado). Para comparar el porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* se usará regresión logística simple y análisis de varianza.

7.4. PRESENTACIÓN DE DATOS:

Teniendo en cuenta que la mayoría de las variables en estudio son cualitativas, se utilizarán barras o tortas para la presentación de los datos.

Para las variables cuantitativas se utilizarán histogramas.

8. RECURSOS Y PRESUPUESTO:

El presente estudio será autofinanciado. De conseguirse algún tipo de fondo de apoyo o patrocinador, este será destinado a costear el test de aliento para verificar la erradicación. En el caso de fármacos tanto del grupo de terapia dual y terapia triple estos serán brindados

por el Hospital. La obtención de algún tipo de apoyo será informada a los comités de ética respectivos.

8.1. RECURSOS HUMANOS:

- ✓ **Investigador:**
 - Med. Gómez Hinojosa, Paúl
- ✓ **Coinvestigadores:**
 - Dr. Victor Aguilar Sanchez
- ✓ **Asesores:**
 - Dr. Eduar Bravo Paredes
 - Dra. Laura Mori Llontop
- ✓ **Personal de Apoyo:**
 - **Encuestadores:**
Med. Gómez Hinojosa, Paúl
 - **Analista estadístico:**
Dra. Laura Mori Llontop

8.2. RECURSOS MATERIALES:

Tales recursos se presentan en el cuadro 2.

RECURSOS MATERIALES:	Unidades	Costo por Unidad	Costo total
Materiales de escritorio			
Lapiceros Faber Castell (12 azules)	12	S/. 0.50	S/. 6.00
Lápices Técnico N° 2B	12	S/. 1.00	S/. 12.00
Tableros	4	S/. 6.00	S/. 24.00
Tajadores	4	S/. 2.00	S/. 8.00
Borradores	4	S/. 1.00	S/. 4.00
Reglas	4	S/. 0.50	S/. 2.00
Engrapador	1	S/. 10.00	S/. 10.00
Perforador	1	S/. 5.00	S/. 5.00
Grapas(caja)	1	S/. 2.00	S/. 2.00
Clips (caja)	1	S/. 1.00	S/. 1.00
Sub - total:			S/. 74.00
SERVICIOS:	Unidades	Costo por Unidad	Costo total
Fotocopiado	400	S/. 0.10	S/. 40.00

Anillado	5	S/. 2.00	S/. 10.00
Empastado	1	S/. 50.00	S/. 50.00
Transporte (Taxi)	20	S/. 2.50	S/. 50.00
Sub - total:			S/. 150.00
TOTAL			S/.224.00

9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

El cronograma de las actividades a realizarse se presenta en el cuadro N° 7. Las actividades comienzan a partir del mes de diciembre del 2016, considerado como primer mes (ver cuadro 3.)

CUADRO 3: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	DURACION 19 MESES: ABRIL 2017- OCTUBRE 2018.														
	mes 1	mes 2	mes 3	mes 4	mes 5	mes 6	mes 7	mes 8	mes 9	mes 10	mes 11	mes 12	mes 13	mes 14-18	mes 19
Revisión bibliográfica															
Construcción del proyecto de investigación															
Recolección de datos															
Procesamiento y análisis de datos															
Construcción del informe final															
Publicación															

10. ASPECTOS ÉTICOS:

1. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio cuasi-experimental involucrará la participación de personas entre 18 y 65 años con diagnóstico de dispepsia por *Helicobacter pylori*, en quienes se evaluará el porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* con dos esquemas de tratamiento reconocidos según guías de manejo internacional y nacional. Se recalca que el tratamiento con el cual se comparará al esquema clásico utiliza parte de los mismos fármacos con ajuste en su dosificación.

Partiendo de la premisa de realizar un trabajo de investigación en seres humanos, resulta indispensable la parte ética del mismo, que está basada en la declaración de Helsinki en la que establece la necesidad de remitir todo trabajo de investigación a un comité de ética para su evaluación, revisión, observación y asesoramiento.

También se basa en el código de Nuremberg de 1947 en la que establece el consentimiento voluntario de la persona como elemento esencial para el desarrollo de la investigación en seres humanos.

Además, nos regiremos al informe Belmont de 1978, que propone tres principios éticos fundamentales para realizar investigaciones con seres humanos, como son el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia.

Para tal efecto se ha elaborado un documento de consentimiento informado donde se hace referencia sobre todos los aspectos relacionados al trabajo de investigación (el cual será leído por el participante y explicado por el entrevistador), al término del cual podrá decidir libremente firmar dicho documento, que ha sido elaborado según las normas internacionales, y así ser considerado en el trabajo de investigación.

2. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS DE LOS PARTICIPANTES

Se recolectará los datos de los pacientes mediante entrevista, que incluye además resultados de laboratorio. Estos datos serán recolectados al inicio de la investigación a la primera semana de tratamiento y al culminar el tratamiento.

3. PRINCIPIOS ÉTICOS

a. Respeto a la persona: Se respetará la decisión de los participantes cuando se nieguen a participar en el estudio o cuando acepten su participación y decidan luego retirarse por los motivos que ellas consideren convenientes.

b. Beneficencia: La participación en el estudio implica riesgos predecibles (efectos adversos de fármacos) e implica beneficio debido a que contribuirá a evaluar un esquema con mejor tasa de efectividad utilizando mismo grupo de fármacos.

c. Justicia: Todas los participantes del estudio recibirán el mismo tipo de entrevista, así mismo se les realizara los mismos exámenes de diagnóstico siguiendo los estándares de

seguridad y calidad, con variación en el esquema de tratamiento a dosis modificadas pero utilizando el mismo grupo de fármacos.

4. CONSECUENCIAS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Beneficios: el presente trabajo busca determinar el porcentaje de erradicación *Helicobacter pylori* con terapia dual a dosis altas y terapia triple convencional. Estos resultados serán informados a las autoridades y a los participantes, en busca de mejorar la salud colectiva de los pacientes con esta enfermedad.

Riesgos potenciales: El presente trabajo observacional analítico, que implica observar el uso de fármacos (antibióticos e inhibidor de bomba de protones) considera como riesgo los efectos adversos de estos medicamentos que según reportes son bien tolerados de estar presente.

5. PAGO A LOS PARTICIPANTES

Se explicará al paciente que no se les ofrecerá ningún tipo de pago por participar en el estudio, asimismo de fallar el esquema de tratamiento se les derivara con el médico tratante para un esquema de rescate. De presentar algún efecto adverso será evaluado por el grupo de investigación y se brindara tratamiento respectivo.

6. CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA:

La información obtenida de las participantes es confidencial y no será utilizada para otros trabajos de investigación. Estos datos serán almacenados en un sistema de archivo privado y un sistema de Compact Disk (CD), el acceso a la información solo será realizado por los investigadores. Asimismo, si el participante decide abandonar la investigación, podrá exigir la eliminación de toda información derivada de su participación inicial.

7. INFORME DE LOS RESULTADOS A LOS PARTICIPANTES:

Los resultados de los exámenes histopatológicos y el resultado del test de aliento serán informados a cada participante de forma individual, en tanto que el resultado global del estudio será entregado a las autoridades del sector salud a fin de que éstos tomen las medidas correctivas necesarias en función de los resultados.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Kenneth EL, McColl MD. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010;362:1597-604
2. Woodward M, Morrison C, McColl K. An investigation into factors associated with Helicobacter pylori infection. J Clin Epidemiol. 2000;53(2):175-81.
3. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. Helicobacter pylori 25 años después (1983-2008): epidemiología, microbiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento. Rev. Gastroenterol. Peru. 2009;29(2):158-70.
4. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.
5. Ramírez-Ramos A, Gilman R. Helicobacter pylori en el Perú. Lima: Editorial Santa Ana S.A.; 2004.
6. Ramírez-Ramos A, Gilman R, Watanabe Yanamoto J, Rosas Aguirre A. Estudio de la Epidemiología de la infección por el Helicobacter pylori en el Perú: 20 años después. Acta Gastroenterol Latinoam. 2004;34:69-79.
7. Ramírez-Ramos A, Watanabe-Yanamoto J, Takano-Moron J, Gilman R, Recavarren S, Arias-Stella J, et al. Decrease in prevalence of peptic ulcer and gastric adenocarcinoma at the Policlínico Peruano Japonés, Lima, Peru, between the years 1985 and 2002. Analysis of 31,446 patients. Acta Gastroenterol Latinoam. 2006 Sep;36(3):139-46.
8. Ricardo Prochazka Zárate, Fernando A. Salazar Munte, Eduardo Barriga Calle, Fernando Salazar Cabrera. Prevalencia de Helicobacter pylori en una Clínica Privada de Lima. Sensibilidad de las Biopsias del Antro y el Cuerpo, y la Prueba Rápida de la Ureasa. Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-1: 33-39.
9. Malfertheiner P, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016;0:1–25.
10. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143e53.
11. Novoa R. y cols. Recurrencia de la infección gástrica con *Helicobacter pylori* en adultos peruanos con distrés postprandial dos años después de la erradicación exitosa. Rev Gastroenterol Peru. 2014;34(1):15-21.
12. Espinoza R. y cols. Erradicación del Helicobacter pylori disminuye en el hospital Cayetano Heredia, situación preocupante. Publicación libre 2016.
13. Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5283-5293
14. WGO Practice Guideline on Helicobacter pylori. Gastroenterol latinoam. 2010;21(2):165-81.
15. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26**: 343-357
16. Bussalleu MD et al. Resistencia antibiótica de cepas de Helicobacter pylori aislados de pacientes dispepticos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Cayetano Heredia en Lima-Perú, Universidad Peruana Cayetano Heredia y Universidad de Michigan Ann Arbor. Publicación libre. 2016.

17. Yang J-C et al. High-dose Dual Therapy is Superior to Standard First-line or Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2014). j.cgh. 2014.10.036.
18. Kenichiro Okimoto et al. Efficacy of Levofloxacin Based Triple and High-Dose PPI-Amoxicillin Dual Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* after Failures of First- and Second-Line Therapies. International Scholarly Research Notices. Volume 2014.
19. Ferdane Sapmaz et al. A Non-Inferiority Study: Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabeprazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori*. *American Journal of Therapeutics* 0, 1–6 (2015).
20. K.-L. Goh, J. Manikam & C.-S. Qua . High-dose rabeprazole–amoxicillin dual therapy and rabeprazole triple therapy with amoxicillin and levofloxacin for 2 weeks as first and second line rescue therapies for *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1097–1102.
21. Ling REN et al. New dual therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: A prospective randomized study in Shanghai, China. *Journal of Digestive Diseases* 2014; **15**; 622–627.
22. Angelo Zullo et al. High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a proof of concept study. *Annals of Gastroenterology* (2015) 28, 1-4.
23. Chey et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 10 January 2017; doi: 10.1038/ajg.2016.563.

12. ANEXOS:

**HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGIA
TRATAMIENTO DUAL Y TERAPIA TRIPLE CONVENCIONAL PARA
ERRADICACION DE HELICOBACTER PYLORI**

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° DE FICHA:.....

FECHA:/...../.....

LUGAR:.....

ENTREVISTADOR:.....

La presente **ENTREVISTA** se ha diseñado con el fin obtener información relevante que permita estimar el porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia dual y terapia triple convencional. A fin de lograrlo, se detallan las siguientes **INSTRUCCIONES** para su aplicación por el entrevistador:

1. Salude y preséntese al entrevistado explicándole que ha sido seleccionado para participar del estudio, recalando la importancia de su participación, así como la veracidad de sus respuestas.
2. Formule como pregunta cada uno de los ítems enumerados; considere como preguntas cerradas aquellas que ofrecen alternativas y marque con una “X” en el recuadro correspondiente según sea la respuesta del entrevistado.
3. Considere como preguntas abiertas los ítems que no ofrecen alternativas de respuesta, en tales casos rellene con claridad la información otorgada por el entrevistado, utilizando de preferencia letra imprenta.
4. Informe al entrevistado que su participación podrá ser requerida posteriormente de ser necesario el esclarecimiento de algún dato.
5. Agradezca y despídase cordialmente del entrevistado.

I. INFORMACIÓN GENERAL:

Nombre:..... FN:

Sexo: Peso:kg Talla:mt

Procedencia: Teléfono:.....

**II. SOBRE EL CONSUMO DE TABACO, USO PREVIO DE ANTIBIOTICO Y
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS:**

2.1. ¿Fuma usted, como mínimo un cigarrillo al día? SI () NO ()

2.2. ¿Consumió alguno de estos antibióticos en el último año?

- Penicilinas (amoxicilina, ampicilina)	SI ()	NO ()
- Macrolidos (azitromicina, claritrimicina)	SI ()	NO ()
- Tetraciclinas	SI ()	NO ()
- Quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino)	SI ()	NO ()
- Metronidazol	SI ()	NO ()

El siguiente dato se obtendrá del informe del examen HISTOPATOLOGICO expedido por la institución.

2.3. HALLAZGO HISTOLÓGICO:

2.2.1. *Helicobacter pylori* una + () dos + () tres + ()

III. SOBRE EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO, EFECTOS ADVERSOS, ADHERENCIA Y EFECTIVIDAD.

3.1. TRATAMIENTO ESTABLECIDO POR 14 DIAS:

3.1.1. Terapia Dual ()

3.1.2. Terapia triple (clásica) ()

3.2. EFECTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO:

3.2.1. Dolor abdominal ()

3.2.2. Amargor de boca ()

3.2.3. Diarrea ()

3.2.5. Otros síntomas adversos (rash, nausea, vomito) ()

.....

3.3. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO:

3.3.1. Tomó dosis por 7 días ()

3.3.2. Tomó dosis por 10 días ()

3.3.3. Tomó dosis por 14 días ()

El siguiente dato se obtendrá del informe del examen del Test de Aliento expedido por el laboratorio.

3.4. RESULTADO TEST DEL ALIENTO ENTRE LAS 4 Y 8 SEMANAS POST TRATAMIENTO:

3.3.1. Positivo ()

3.3.2. Negativo ()