



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

“ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER
PYLORI CON LA TERAPIA TRIPLE DE
PRIMERA LÍNEA,
10 DÍAS VERSUS 14 DÍAS”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO
EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

MARÍA NELLY MANRIQUE LEMUS

LIMA - PERÚ

2019

ASESORES

Asesor: Mario Salomón Valdivia Roldan

Co-Asesor: José Luis Rojas Vilca

DEDICATORIA

A Dios: por guiar mis pasos

A mi familia: por su apoyo incondicional

A mis maestros: por su abnegada labor

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a Dios, que fue mi apoyo y motivador para continuar cada día, y a la Universidad Peruana Cayetano Heredia por la educación integral que me brindó durante mi formación como Epidemióloga Clínica.

TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3
2.1	Planteamiento del Problema.....	3
2.2	Marco Teórico	3
2.2	Justificación del estudio	6
2.4	Objetivos	7
2.4.1	Objetivo general:.....	7
2.4.2	Objetivos específicos:	7
3.	METODOLOGÍA	8
3.1.	Diseño del estudio:.....	8
3.2	Población:.....	8
3.2.1	Criterios de inclusión grupo expuesto:.....	8
3.2.2	Criterios de inclusión grupo no expuesto:	8
3.2.3	Criterios de exclusión:	8
3.3	Muestra.....	9
3.4	Operacionalización de variables (Tabla 1).....	9
3.5	Procedimientos y técnicas	10
3.6	Consideraciones éticas	11
3.7	Plan de análisis.....	11
4.	RESULTADOS	13
5.	DISCUSIÓN	16
6.	CONCLUSIONES	21
7.	RECOMENDACIONES	22
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
	ANEXOS	44
Anexo 1	44
Anexo 2	45

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 Operacionalización de variables	33
TABLA 2 Características clínicas y demográficas de los pacientes con infección por <i>Helicobacter pylori</i> según régimen de tratamiento. Hospital Uldarico Rocca Fernández, Lima- Perú, 2012 – 2014 (n= 381)	38
TABLA 3 Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> con la Terapia triple de Primera línea con amoxicilina/claritromicina/ omeprazol. Hospital Uldarico Rocca Fernández, Lima- Perú, 2012 – 2014 (n= 381)	41
TABLA 4 Análisis multivariado	42
TABLA 5 Eventos adversos en la triple terapia de Primera línea anti <i>Helicobacter pylori</i> según régimen de tratamiento. Hospital Uldarico Rocca Fernández, Lima- Perú, 2012 – 2014 (n= 352)	43

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. Hospital Uldarico Rocca Fernandez, Lima- Perú, 2012 – 2014 (n= 418) 35

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple de primera línea durante 14 días es superior que con 10 días.

Material y Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo.

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con dispepsia y endoscopia digestiva alta con biopsia positiva a *H. pylori*, quienes recibieron terapia triple con amoxicilina, claritromicina y omeprazol durante 10 ó 14 días. La erradicación se definió con la prueba del aliento ¹³C-UBT, 4 a 6 semanas post tratamiento.

Resultados: Se estudiaron 381 pacientes, 165 recibieron tratamiento por 10 días y 174 por 14 días. La edad promedio fue 49 (DE ± 13,9) años, rango de 15 a 82 años. Predominó el sexo femenino (69,8%). La tasa de erradicación de *H. pylori* en el grupo de tratamiento de 10 días y 14 días fue 79,7% y 82,2% respectivamente. RR: 1,03 (IC 95%: 0,94 – 1,14) (p = 0,541). Los eventos adversos fueron reportados en el 75.1% y 77.3% de los regímenes de 10 y 14 días respectivamente (p = 0,634).

Conclusiones: La tasa de erradicación de *H. pylori* con terapia triple de primera línea durante 14 días no fue superior a 10 días y las tasas de erradicación fueron mala e inaceptable respectivamente.

Palabras claves: *Helicobacter pylori*, erradicación, terapia triple, dispepsia.

SUMMARY

Objective: To determine if the eradication rate of *Helicobacter pylori* with first line triple therapy for 14 days is better than with 10 days.

Material and Methods: Retrospective cohort study.

It was reviewed medical records of the patients with dyspepsia and upper digestive endoscopy with a positive *H. pylori* biopsy, who received triple therapy with amoxicillin, clarithromycin and omeprazole for 10 or 14 days. Eradication was defined by the ¹³C-UBT breath test, 4 to 6 weeks after treatment.

Results: It was evaluated 381 patients, 165 received treatment for 10 days and 174 for 14 days. The average age was 49 (SD ± 13.9) years, range from 15 to 82 years. The female sex was predominated (69.8%). The eradication rate of *H. pylori* in the 10-day and 14-day treatment group was 79, 7% and 82, 2% respectively. RR: 1.03 (95% CI: 0.94 - 1.14) (p = 0.541). Adverse events were reported in 75.1% and 77.3% of the 10 and 14 days group respectively (p = 0.634).

Conclusions: First-line triple therapy for 14 days for *H. pylori* eradication was not better than 10 days therapy. The eradication rate was poor and unacceptable respectively.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, triple therapy, dyspepsia.

1. INTRODUCCIÓN

La dispepsia es un problema común en el mundo, en Estados Unidos la prevalencia aproximada es de 25% (1) En una comunidad de la Selva de Perú la prevalencia fue de 37,6% (2). El estándar para el diagnóstico de dispepsia funcional según los criterios de Roma III consisten en sensación de dolor o quemazón en el epigastrio, saciedad temprana, plenitud post prandial, o una combinación de estos síntomas, los cuales deben estar presentes en los últimos 3 meses y cuyos síntomas se iniciaron al menos 6 meses antes del diagnóstico; en ausencia de una explicación orgánica (3). La prevalencia global de dispepsia funcional en la comunidad de acuerdo a esta definición es entre 5-11% (4). Aunque el 5% de los casos de dispepsia en la comunidad son atribuibles a la infección por *H. Pylori* (5) y el efecto de la terapia erradicadora sobre los síntomas de dispepsia funcional es moderado, en un meta-análisis de 17 trabajos aleatorizados que involucraron 3566 pacientes, el riesgo relativo de síntomas persistentes fue 0,90 (IC: 95%, 0,86 -0,94) con un número necesario a tratar (NNT) de 15 (6). Sin embargo los modelos económicos que fueron basados en estos datos sugieren que la terapia erradicadora es una estrategia costo efectiva para el manejo de la dispepsia funcional(7).

El *H. pylori* es una bacteria patógena huésped-específica que establece una infección crónica en la mucosa gástrica humana, resultando en una variedad de enfermedades gastroduodenales que van desde gastritis superficial y úlcera péptica a cáncer gástrico y linfoma MALT (Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa) (8).

La infección por *H. pylori* es el factor de riesgo más frecuente para el desarrollo del cáncer gástrico, considerado carcinógeno tipo I. Por tanto, su eliminación es la estrategia más prometedora para reducir la incidencia de cáncer gástrico (9), que representa la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo (10). En el Perú el cáncer gástrico es la segunda neoplasia más frecuente en varones después del cáncer de próstata y la tercera en mujeres después del cáncer de cérvix y de mama, representa la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos (11). Además la erradicación de *H. pylori* protege contra la progresión a lesiones gástricas premalignas, ayuda a prolongar el intervalo libre de enfermedad en pacientes con Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y ha sido el estándar de tratamiento en pacientes con enfermedad ulcero-péptica asociada a *H. pylori* (12), (13), (14), (15),(16). El tratamiento antibiótico para la erradicación de *H. pylori* aún no ha sido estandarizado y se usan diversos esquemas de tratamiento. La mayoría de esquemas de tratamiento consisten de 3 y 4 drogas, usualmente administrados entre 7 a 14 días.

2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

2.1 Planteamiento del Problema

¿Es la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* con la terapia triple de primera línea con amoxicilina, claritromicina y omeprazol durante 14 días superior que con 10 días?

2.2 Marco Teórico

El éxito del tratamiento de erradicación de *H. pylori* depende de varios factores: la potencia de sus componentes, esquema de dosis, perfil de resistencia antibiótica local de *H. pylori*, cumplimiento del paciente que es parcialmente determinado por la ocurrencia de efectos adversos y factores del huésped como el polimorfismo genético del CYP2C19 (9) y (17). La isoenzima CYP2C19, un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P-450, es responsable del metabolismo de varias drogas terapéuticamente importantes, tales como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), antidepresivos (citalopram, imipramine), benzodiazepinas (diazepam, flunitrazepam), propranolol y proguanil. El polimorfismo del gen CYP2C19 divide las poblaciones en 3 subgrupos fenotípicos: metabolizadores rápidos (MR), metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores lentos (ML). Esta deficiencia enzimática es heredada como un rasgo autosómico recesivo (18), (19), (20) y (21).

Los MR metabolizan el IBP a una velocidad que requiere dosis 4 veces mayores que los ML para alcanzar similares concentraciones séricas (22) y (23). Lo cual determina los diferentes niveles plasmáticos del IBP en los diferentes grupos genotípicos CYP2C19 y refleja los diferentes niveles de erradicación de *H. pylori*. El IBP juega el mayor rol en la terapia erradicadora al incrementar el PH gástrico el cual mejora la estabilidad y biodisponibilidad antibiótica, además que al incrementar el PH gástrico a 6 o más estimula la replicación del *H. pylori* permitiendo la acción del antibiótico (24).

En varios países la triple terapia con IBP + claritromicina + amoxicilina o metronidazol es aún la mejor opción. La terapia cuádruple que contiene sales de bismuto, tetraciclina, IBP y metronidazol o furazolidona puede ser una opción en países con resistencia a claritromicina >20%, otra opción de Primera línea es la terapia secuencial que incluye IBP + amoxicilina por 5 días seguido de terapia triple con IBP + claritromicina + metronidazol (todo dos veces al día) por los restantes 5 días (25).

El incremento progresivo de la resistencia de la bacteria a la claritromicina ha resultado en una pérdida de eficacia de la terapia triple durante las últimas dos décadas por lo que con el fin de vencer la resistencia antibiótica se propuso la adición de un cuarto fármaco (metronidazol o bismutol) a los tratamientos triples erradicadores, lográndose incrementar la eficacia por encima de 90%, a pesar de elevadas tasas de resistencia a los antibióticos utilizados. Otras estrategias son prolongar la terapia a 14 días y la supresión ácida potente (26). Sin embargo la elección de la terapia en un área particular debe basarse en patrones de resistencia antimicrobiana, eficacia local, tolerabilidad de los efectos adversos y costos (27).

Entre los factores de riesgo asociados a falla al tratamiento de la infección por *H. pylori* se reportan la resistencia antibiótica, el área geográfica, edad avanzada, sexo femenino, índice de masa corporal bajo, presencia de úlcera inactiva, diagnóstico histopatológico, densidad bacteriana, duración de la terapia, tipo de IBP empleado, efectos adversos gastrointestinales, presencia del polimorfismo genético del CYP2C19 que determina si son metabolizadores lentos o rápidos, la presencia del gen CagA - Vac A, gastrectomizado, tratamiento previo anti *H. pylori* y consumo de cigarrillos (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34) y (35).

La causa principal de fracaso al tratamiento de la infección por *H. pylori* es la resistencia a los antibióticos. La resistencia mundial a claritromicina es 5-25%, metronidazol 50-80% (en los países en desarrollo), tetraciclina 0-5% y amoxicilina 0-1% (28) y (36).

En el Perú se reportan tasas de resistencia a claritromicina entre 6,67% a 27%, al metronidazol 50%. La resistencia de *H. pylori* a la amoxicilina y tetraciclina se presenta con muy poca frecuencia, las tasas de resistencia a la amoxicilina se encuentran alrededor del 7% (16).

La resistencia a la claritromicina es el principal factor de riesgo de falla al tratamiento. En una revisión sistemática se reportó una disminución del 53% en la eficacia de erradicación cuando se utiliza esquemas con claritromicina en presencia de resistencia a este antibiótico. Por lo tanto en lugares donde la resistencia a claritromicina es <20% se recomienda la terapia triple con amoxicilina, claritromicina y omeprazol (16) y (28).

Con la finalidad de simplificar el tratamiento con menos efectos adversos y mayor cumplimiento de los pacientes se ha propuesto acortar el tiempo de tratamiento (9). La mayoría de estudios soportan que la terapia triple por 1 o 2 semanas están asociadas con tasas de erradicación similares (37), (38), (39) y (40). Sin embargo, la superioridad de la terapia triple por 2 semanas sobre la terapia triple por una semana (41) y sobre la terapia secuencial (42) ha sido confirmada por otros estudios (43) y recomendada por últimos consensos (27) y (44). La duración del tratamiento es un tema controvertido, pero no hay grandes diferencias entre los tratamientos de 7, 10, y 14 días, mientras que la diferencia de costos puede ser sustancial (28) y (45).

Actualmente en Europa (27) y Norte América (44) se recomienda que la duración del tratamiento sea de 10 ó 14 días, a diferencia de Asia donde se indica tratamiento por 7 días y se utiliza un potente inhibidor de la secreción acida (Vonoprazan) que es un bloqueador competitivo de potasio y puede inhibir la secreción ácida gástrica mediada por la H⁺, K⁺-ATPasa en una manera reversible. Es muy estable en el jugo gástrico y tiene un efecto prolongado. Además, su eliminación metabólica es sustancialmente independiente del polimorfismo del CYP2C19 (46).

2.2 Justificación del estudio

En los últimos años el incremento de la resistencia antimicrobiana ha resultado en caída de las tasas de erradicación con las terapias estándar, por lo que prolongar la duración de la terapia ha sido recomendado para mejorar las tasas de erradicación. Sin embargo, diversos hallazgos contradictorios han sido reportados sobre los beneficios de extender la duración de la terapia.

La eficacia de la terapia triple en nuestro medio está disminuyendo debido al aumento de la resistencia de uno de sus componentes (claritromicina), siendo importante su estudio. Adicionalmente, debido a la variabilidad genética del *H. pylori*, en diversas regiones y al polimorfismo genético del CYP2C19 que determina si son metabolizadores lentos o rápidos, las respuestas a los esquemas de tratamientos son variables, por lo que se recomienda la evaluación de la eficacia de los diferentes esquemas de tratamiento para cada región.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivo general:

- Determinar si la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple de primera línea durante 14 días es superior que con 10 días.

2.4.2 Objetivos específicos:

- Determinar la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* al recibir terapia de primera línea, según tiempo de administración en 10 y 14 días.
- Determinar la incidencia de efectos adversos durante el tratamiento con terapia de primera línea según el tiempo de administración en 10 y 14 días.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio:

Estudio observacional, analítico de tipo cohortes retrospectivo

3.2 Población:

Los pacientes que participaron en este estudio fueron pacientes ambulatorios referidos para investigación gastrointestinal al Hospital Uldarico Rocca Fernandez-EsSalud de Villa El Salvador, desde el 2 de enero del 2012 hasta el 30 de diciembre de 2014.

La población final estuvo conformada por pacientes con dispepsia, mayores de 15 años, con infección por *H. pylori* confirmada por biopsia y con indicación de terapia triple antibiótica.

3.2.1 Criterios de inclusión grupo expuesto:

Indicación de terapia triple de primera línea con amoxicilina 1000 mg BID + claritromicina 500 mg BID + omeprazol 20 mg BID durante 14 días, con prueba de Test de aliento para detección de *H. pylori* 30 días post tratamiento.

3.2.2 Criterios de inclusión grupo no expuesto:

Indicación de terapia triple de primera línea con amoxicilina 1000 mg BID + claritromicina 500 mg BID + omeprazol 20 mg BID durante 10 días, con prueba de Test de aliento para detección de *H. pylori* 30 días post tratamiento.

3.2.3 Criterios de exclusión:

- Tratamiento previo anti *H. pylori*
- Tratamiento incompleto

- Gastrectomía previa
- Diagnóstico de cáncer gástrico

3.3 Muestra.

La muestra está constituida por las historias clínicas de los pacientes del Hospital Uldarico Rocca Fernández con diagnóstico de dispepsia que cumplan los criterios de selección.

El tamaño muestral se calculó en 172 pacientes para cada grupo de tratamiento, con tamaño total de la muestra de 344 (Anexo 1). Se usó el programa en línea OPEN EPI versión 3, considerando una razón de riesgo de 1.1 y potencia de 80%, para una razón expuestos / no expuestos de 1.

3.4 Operacionalización de variables (Tabla 1)

Variables del estudio:

Dependiente:

Tasa de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* al mes de finalizado el tratamiento

Independiente:

Duración de tratamiento de primera línea para erradicación de *Helicobacter pylori*

Intervinientes:

- Edad
- Sexo
- Índice de masa corporal

- Diagnóstico histológico de gastritis
- Densidad de *Helicobacter pylori* en estudio histopatológico
- Fumar cigarrillo
- Úlcera gástrica o duodenal
- Efectos adversos gastrointestinales

Se definió erradicación de *H. pylori* si la prueba Test de aliento para detección de *H. pylori* fue negativa.

3.5 Procedimientos y técnicas

Para la obtención de datos se recurrió a la revisión de historias clínicas, identificando pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* (1+,2+,3+) y que hayan recibido tratamiento de Primera línea con amoxicilina + claritromicina + omeprazol por 10 ó 14 días.

La Infección por *H. pylori* se determinó por biopsia gástrica (dos de antro y dos de cuerpo, en curvatura mayor y menor), que fueron analizados por anatomopatólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) en pacientes a quienes se les realizó endoscopia digestiva alta (con indicación de suspender omeprazol, bismuto y antibióticos 15 días antes del examen). Las muestras de biopsias fueron estudiadas con hematoxilina – eosina y se utilizó la Escala visual análoga del sistema actualizado de Sydney para graduar las variables histológicas de la gastritis (47).

Se usó como estándar de diagnóstico de infección por *H. pylori* la presencia de la bacteria en cualquiera de las biopsias gástricas. Para el estadió de la gastritis con más de un diagnóstico histopatológico se eligió el más severo.

Se incluyó en el estudio pacientes a quienes se les realizó 4-6 semanas post tratamiento la Prueba de Urea espirada usando una solución bebible de urea marcada con C13 (13C-UBT), asegurándose que los pacientes no hayan recibido medicación como IBP, subsalicilato de bismuto, ranitidina ni antibióticos 4 semanas antes del examen.

La recolección de datos se realizó en una ficha (Anexo 2) que incluyó datos como: procedencia, edad, sexo, síntomas predominantes pre tratamiento, estudio histopatológico, esquemas de tratamiento recibido, resultado de la Prueba de Aliento con Urea para la detección de *H. pylori* y eventos adversos reportados durante el tratamiento.

3.6 Consideraciones éticas

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Los datos de los pacientes en estudio fueron salvaguardados confidencialmente en una base de datos cuyo acceso fue por contraseña y solo por el investigador principal.

3.7 Plan de análisis

Todos los datos obtenidos en las fichas de recolección de datos, fueron introducidos en el programa Microsoft Excel 2016. El análisis estadístico se

realizó con el paquete estadístico STATA v. 14.0. En el análisis descriptivo las variables categóricas son presentadas en tablas de frecuencias absolutas y relativas. Se evaluó la normalidad de la distribución de la variable numérica edad mediante la prueba de Shapiro – Wilk, y se describió mediante su tendencia central y dispersión (promedio y desviación estándar por tener distribución normal). Se realizó análisis inferencial bivariado para evaluar la diferencia entre los grupos de tratamiento utilizando la prueba χ^2 para las variables categóricas y la prueba T de Student para la variable continua (edad) con distribución normal. Para evaluar la posible confusión de las variables intervinientes que alcanzaron diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado se utilizó el Método de Mantel – Haenszel.

Para establecer la diferencia del efecto (Erradicación de *H. pylori*) entre el grupo de expuestos (14 días) y no expuesto (10 días) se calculó la incidencia en cada grupo y el riesgo relativo (RR). Para el análisis inferencial multivariado se utilizó modelos lineales generalizados (GLM).

4. RESULTADOS

Pacientes

Entre enero 2012 y diciembre de 2014, 418 pacientes con algún síntoma dispéptico infectados con *H. pylori* recibieron terapia triple de primera línea, 225 recibieron terapia triple durante 10 días y 193 durante 14 días. En el grupo de 10 días se encontró que 18 pacientes no completaron el estudio (13 completaron tratamiento, pero no tenían resultado de ¹³C-UBT, En 4 se indicó tratamiento y no regresaron, 1 recibió tratamiento por 5 días) y en el grupo de 14 días se encontró que 19 pacientes no completaron el estudio (17 completaron tratamiento, pero no tenían resultado de ¹³C-UBT, 2 recibieron tratamiento por 6 días). Finalmente, los grupos estuvieron constituidos por 207 y 174 pacientes para los grupos que recibieron tratamiento por 10 y 14 días respectivamente (Figura 1).

La edad media y desviación estándar fue $49 \pm 13,9$, rango de 15 a 82 años. Se apreció un predominio del sexo femenino (69,8%) sobre el masculino (30,2%).

El grupo con régimen de 10 días incluyó 145 mujeres y 62 varones. El grupo con régimen de 14 días incluyó 121 mujeres y 53 varones. La edad media del grupo con régimen de 10 días y 14 días fue $48,9 \pm 14,5$ años y $49,3 \pm 13,3$ años respectivamente ($p = 0,772$).

Las características demográficas fueron similares para los dos grupos de tratamiento. En el análisis bivariado los dos grupos de tratamientos fueron comparables en términos de edad, género y lugar de procedencia ($p > 0,05$) (Tabla 2).

La infección por *H. pylori* severa estuvo presente en 60 (34,5%) de los pacientes que recibió tratamiento por 14 días y en 46 (22,2%) de los pacientes que recibió tratamiento por 10 días ($p < 0,01$).

No hubo diferencia significativa en los síntomas dispépticos pre tratamiento entre los grupos (Tabla 2).

Erradicación de *Helicobacter pylori*

La tasa de erradicación de *H. pylori* en el grupo de tratamiento de 14 días fue 82,2% y en el grupo de tratamiento de 10 días fue 79,7%. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la comparación de las tasas de erradicación entre los dos grupos de tratamiento ($p = 0,541$).

El riesgo relativo (RR) para la erradicación de *H. pylori* con el régimen de 14 días comparado con 10 días fue 1,03 (IC 95%: 0,94 – 1,14) (Tabla 3).

La tasa global de erradicación con la terapia triple de primera línea anti *H. pylori* en los pacientes que recibieron tratamiento por 10 días y 14 días fue de 80,8%.

Al analizar la relación entre los regímenes de tratamiento de 10 y 14 días y la tasa de erradicación de *H. pylori* con las variables que alcanzaron diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado (la densidad de *H. pylori* y el estadio de la gastritis) utilizando el Método de Mantel – Haenszel, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los estimados crudos y ajustados de las dos variables ($p > 0,05$).

En el análisis multivariado utilizando el método de modelos lineales generalizados (GLM) para evaluar el efecto de factores pronósticos potenciales en la erradicación

de *H. pylori*, como la densidad de *H. pylori* y el estadio de la gastritis que obtuvieron diferencia significativa en el análisis bivariado, el RR combinado no se modificó significativamente, manteniéndose como no diferencia en la erradicación entre los dos grupos ($p = 0,661$) (Tabla 4).

Seguridad

Los eventos adversos durante el tratamiento fueron reportados en el 75,1% de los pacientes que recibieron tratamiento por 10 días y en el 77,3% de los pacientes que recibieron tratamiento por 14 días, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos ($p = 0,634$).

Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron náuseas (36,4%), cefalea (34,9%), diarrea (33,2%), alteración del gusto (23,9%), distensión abdominal (12,2%) y dolor abdominal (8,2%). No hubo diferencia significativa entre los dos regímenes de tratamiento ($p > 0,05$) (Tabla 5).

5. DISCUSIÓN

El presente estudio de cohorte retrospectivo realizado en condiciones de vida real mostró que la tasa global de erradicación de *H. pylori* con la triple terapia de primera línea durante 10 y 14 días fue 80,8%. Tasa inferior a la reportada por otros estudios peruanos como el realizado por Rodríguez y col. en el 2003, que encuentra que los porcentajes de erradicación de la infección por *H. pylori* con la terapia triple con amoxicilina+ claritromicina + omeprazol administrado durante 7 días y 10 días no eran diferentes, el 86.1% (31/36) y el 91.8% de las muestras fueron susceptibles a claritromicina (48). En un estudio realizado por Soto y colaboradores en el 2003 usando este mismo régimen durante 14 días la tasa de erradicación se elevó a 93% (49). Esta disminución de la tasa de erradicación comparativamente a años anteriores podría deberse al aumento de la resistencia de la bacteria a la claritromicina.

En la población de estudio la tasa de erradicación de *H. pylori* con el régimen de 14 días fue mayor 82,2% que con el régimen de 10 días 79,7%, pero sin diferencia estadísticamente significativa. Hallazgos similares a los reportados en Corea en el 2007, donde la terapia triple por 7 días (amoxicilina, claritromicina y omeprazol) no fue inferior a la terapia por 14 días. En este estudio, ninguna de las duraciones de tratamiento mostró una tasa aceptable de erradicación de 90% en el análisis PP (39).

En el estudio realizado por Park en el 2009, 107 pacientes con infección *H. pylori* fueron distribuidos en 4 grupos de tratamiento: grupos con IBP, amoxicilina y

claritromicina durante 7, 10 y 14 días. Otro grupo recibió la terapia secuencial por 10 días. Las tasas de erradicación fueron: 72,0%, 81,5% y 86,2% respectivamente. Y 80,8% en el grupo de terapia secuencial. No hubo diferencia significativa entre los cuatro grupos (40).

En el estudio de Choi realizado en Corea en el 2011, las tasas de erradicación de *H. pylori* con la terapia triple con rabeprazol, amoxicilina y claritromicina durante 7, 10 ó 14 días fueron según el análisis por intención de tratar (IIT)/análisis por protocolo (PP): 70,4%/ 75,7%, 74,7%/81,9% y 80,0%/ 84,4% respectivamente. Y 75,6%/ 82,0% para 10 días de terapia secuencial. Ni el análisis por IIT o PP mostró diferencias significativas entre las tasas de erradicación con la terapia secuencial o con las terapias triple estándar ($p= 0,416$ y $P=0,405$ respectivamente) (50).

Estos estudios realizados en Corea fueron incapaces de proveer evidencia concluyente para la hipótesis que sostiene que prolongar el tratamiento por 2 semanas podría superar la resistencia a la claritromicina (17).

En una revisión sistemática publicada por Sierra y col. en el 2013 que evaluó la eficacia de las terapias actuales de primera y segunda línea, se encontró que las tasas de erradicación de la terapia triple estándar eran inaceptables ($\leq 80\%$) en países donde el *H. pylori* presenta alta resistencia a claritromicina y metronidazol y que un tiempo mayor a 7 días no mejoraba la eficacia de la triple terapia estándar (38).

En el meta-análisis publicado por Yuan en el 2013 se encontró un incremento significativo en la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* entre la terapia triple por 14 días y 10 días (12 estudios, 84,4% vs 78,5%; RR: 0,72 (IC 95%: 0,58-0,90); número necesario a tratar (NNT) 17 (IC 95%: 11 – 46). Sin embargo el estudio fue

de calidad moderada y la mayoría de información fue obtenida de estudios con alto riesgo de sesgos, especialmente la mayoría fueron no ciegos. Concluye que no está claro cuánto beneficio se gana o si hay más efectos adversos al incrementar la duración de 10 días a 14 días (43).

En el meta-análisis del 2014 publicado por Gong y col. en Corea la tasa global de erradicación con la terapia triple anti *Helicobacter pylori* fue de 74,6% (95% IC, 72,1%-77,2%) con el análisis ITT y 82% (IC 95%, 80,8%- 83,2%) por PP. Las tasas de erradicación con tratamiento de 7 días y 14 días fueron 81,1% (IC 95%, 79,8%-82,3%) y 85,3%(IC 95%, 83,5%-87,1%) por análisis PP, respectivamente. Concluye que la eficacia de la terapia triple para *H. pylori* es más baja que la deseada. En adición las tasas de erradicación han disminuido en los últimos 16 años. Incrementar la duración de la terapia puede proveer efectividad en curar la infección, pero esta hipótesis necesita ser validada (17).

El *H. pylori* es un agente infeccioso y el objetivo terapéutico debería ser siempre el 100% habiéndose establecido un umbral teórico de eficacia (excelente >95%, bueno 90 – 95%, regular 85-89%, malo 81 – 84% e inaceptable \leq 80%) (26).

Por lo tanto, nuestros valores obtenidos con el régimen de 10 días (79,7%) y 14 días (82,2%) fueron inaceptables y malos respectivamente.

Es así que en el último Consenso de Florencia/ Maastricht V establece que la duración del tratamiento de la terapia triple basada en claritromicina e IBP debería ser extendida a 14 días, a menos que terapias más cortas hayan probado efectividad localmente(27).

Además, no se encontró asociación significativa entre el sexo, la edad, el lugar de procedencia, la densidad de *H. pylori*, el estadio de la gastritis, la enfermedad ulcerosa, los síntomas dispépticos y los efectos adversos en la erradicación de *H. pylori*. Lo cual guarda verosimilitud con estudios previos que muestran que la causa principal de falla al tratamiento de la infección por *H. pylori* es la resistencia a los antibióticos (51).

Prolongar la terapia triple estándar no mejoró la tasa de erradicación de *H. pylori* a niveles aceptables lo cual puede deberse a que existen otros factores importantes que deben ser evaluados en esta población, como son el estado genotípico y fenotípico del CYP2C19 en los pacientes y la resistencia antimicrobiana, a fin de poder establecer un adecuado esquema de tratamiento para la erradicación de *H. pylori*.

De todos los pacientes que reportaron eventos adversos (n= 352), algún evento adverso fue reportado en el 75,1% de los pacientes que recibieron tratamiento por 10 días y en el 77,3% de los pacientes que recibieron tratamiento por 14 días (p= 0,634).

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron náuseas (36,4%), cefalea (34,9%), diarrea (33,2%), alteración del gusto (23,9%) y distensión abdominal (12,2%). Resultados comparables a los del estudio de Hyuk Soon Choi en el 2012, el evento adverso más frecuente fue náuseas y/o vómitos (58,3%), seguido por distensión abdominal (50%), disconfort epigástrico (41,7%), diarrea (41,7%), alteraciones del gusto (16,7%) y prurito (8,3%) (50).

En una última revisión realizada por Otero se reafirma que en cada país o región es necesario investigar esquemas de tratamiento y elegir los de mayor eficacia independientemente de los consensos, guías internacionales o meta-análisis (52).

Dentro de las limitaciones del presente estudio se menciona la naturaleza retrospectiva que incluye el sesgo de información y un tipo de sesgo de selección, el sesgo de referencia, ya que la población estuvo constituida por individuos que acuden a un hospital para atención por alguna dolencia.

Además, en el análisis comparativo bivariado se encontró diferencia significativa en la densidad de *H. pylori* y en el estadio de la gastritis, con los regímenes de tratamiento de 10 y 14 días, lo que podría sugerir un posible sesgo de indicación médica que podría influir sobre el resultado; sin embargo al realizar el análisis multivariado no se encontró diferencia significativa o influencia de estas variables sobre la tasa de erradicación de *H. pylori*.

No se evaluaron variables como: Grado de instrucción, comorbilidades, índice de masa corporal, peso, talla y estatus de fumador de cigarrillos por falta de registro en las historias clínicas; ni el polimorfismo genético del CYP2C19 en los pacientes por ser una prueba que no se realiza en la institución.

6. CONCLUSIONES

- 6.1. En la población estudiada, no se encontró diferencia significativa entre la terapia triple de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori* durante 10 días y 14 días.
- 6.2. Las tasas de erradicación con la terapia triple de primera línea durante 10 y 14 días fueron inaceptable y mala respectivamente.
- 6.3. En el presente estudio se confirma que incrementar la duración del tratamiento de 10 a 14 días no mejora la efectividad de la terapia triple de primera línea contra *H. pylori* a tasas aceptables (>90%).
- 6.4. No se encontró diferencia significativa en la frecuencia de eventos adversos con la terapia triple de primera línea de 14 y 10 días.

7. RECOMENDACIONES

- 7.1. Hasta que no se cuente con evidencia que determine la superioridad de la terapia triple durante 14 días sobre la de 10 días en la erradicación de *H. pylori* y seguridad, no se recomienda prolongar la terapia a 14 días; lo que confiere ventajas respecto a cumplimiento del tratamiento y costos.
- 7.2. Evaluar los factores asociados a la baja tasa de erradicación de *H. pylori* encontrada en la población de estudio.
- 7.3. Evaluar la variabilidad genética de *H. pylori* en la población peruana y determinar la sensibilidad antimicrobiana.
- 7.4. Realizar estudios que evalúen el estado fenotípico y genotípico del CYP2C19 en la población peruana con el fin de contribuir al uso de un adecuado esquema de erradicación para la infección por *H. pylori* en esta población.
- 7.5. Evaluar nuevos esquemas de tratamiento que utilicen los tratamientos estándares actuales como comparadores, que permitan así establecer el esquema terapéutico óptimo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Talley NJ, Vakil N, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2005;100(10):2324-37.
2. H. Curioso W, Donaires Mendoza N, Bacilio Zerpa C, Ganoza Gallardo C, León Barúa R. Prevalencia y asociación de la dispepsia y el síndrome de intestino irritable en una comunidad de la Selva Peruana. *Rev Gastroenterol Perú.* abril de 2002;22(2):129-40.
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada J-R, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* abril de 2006;130(5):1466-79.
4. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut.* julio de 2015;64(7):1049-57.
5. Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, Feltbower R, Crocombe W, Liptrott M, et al. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol.* junio de 2000;95(6):1448-55.
6. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. En: The Cochrane Collaboration, editor. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*

[Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003 [citado 22 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002096>

7. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. BMJ. 16 de septiembre de 2000;321(7262):659-64.
8. Cao Q, Didelot X, Wu Z, Li Z, He L, Li Y, et al. Progressive genomic convergence of two *Helicobacter pylori* strains during mixed infection of a patient with chronic gastritis. Gut. abril de 2015;64(4):554-61.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. mayo de 2012;61(5):646-64.
10. Stewart BW, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Organisation Mondiale de la Santé, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, et al. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2014.
11. Perú, Ministerio de Salud. Analisis de la situacion del cancer en el Perú, 2013. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
12. Leung WK. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. Gut. 1 de septiembre de 2004;53(9):1244-9.

13. Correa P, Piazuelo BM, Wilson KT. Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications: Am J Gastroenterol. marzo de 2010;105(3):493-8.
14. Fennerty MB. Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy. Gastroenterology. agosto de 2003;125(2):586-90.
15. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I, Menne D, Cathomas G, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. The Lancet. junio de 2001;357(9270):1738-42.
16. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. *Helicobacter pylori* 25 años después (1983 -2008): epidemiología, microbiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento. Rev Gastroenterol Perú. abril de 2009;29(2):158-70.
17. Gong EJ, Yun S-C, Jung H-Y, Lim H, Choi K-S, Ahn JY, et al. Meta-Analysis of First-Line Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in Korea: Is It Time to Change? J Korean Med Sci. 2014;29(5):704.
18. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. Annu Rev Pharmacol Toxicol. abril de 1997;37(1):269-96.
19. Desta Z, Zhao X, Shin J-G, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. Clin Pharmacokinet. 2002;41(12):913-58.
20. Yamazaki H, Inoue K, Shaw PM, Checovich WJ, Guengerich FP, Shimada T. Different contributions of cytochrome P450 2C19 and 3A4 in the oxidation of

- omeprazole by human liver microsomes: effects of contents of these two forms in individual human samples. *J Pharmacol Exp Ther.* noviembre de 1997;283(2):434-42.
21. Brøsen K, de Morais SM, Meyer UA, Goldstein JA. A multifamily study on the relationship between CYP2C19 genotype and s-mephenytoin oxidation phenotype. *Pharmacogenetics.* octubre de 1995;5(5):312-7.
22. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Ohashi K, Ishizaki T. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P450C19. *Clin Pharmacol Ther.* noviembre de 2001;70(5):484-92.
23. Kita T, Sakaeda T, Aoyama N, Sakai T, Kawahara Y, Kasuga M, et al. Optimal dose of omeprazole for CYP2C19 extensive metabolizers in anti-*Helicobacter pylori* therapy: pharmacokinetic considerations. *Biol Pharm Bull.* julio de 2002;25(7):923-7.
24. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic Aspects of Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am.* septiembre de 2010;39(3):465-80.
25. Alahdab YO. *Helicobacter pylori*: Management in 2013. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5302.
26. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl AG, Gisbert JP. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2017;47(1):75-85. :11.

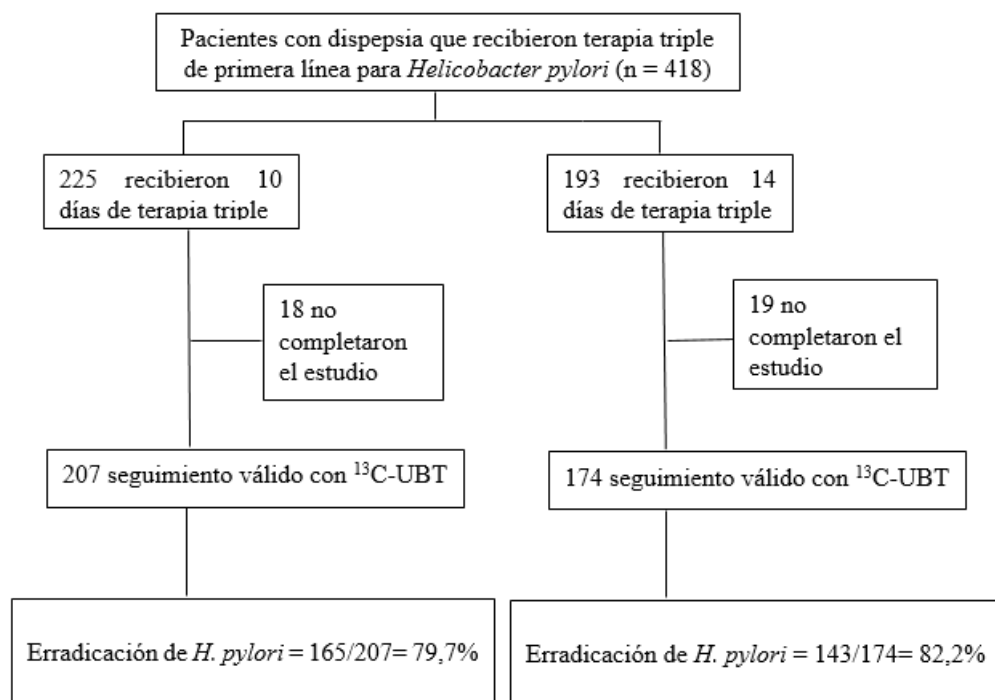
27. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. enero de 2017;66(1):6-30.
28. Hunt r., Megraud F. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2010. 21(2):165-81.
29. Lee JY, Kim N, Kim MS, Choi YJ, Lee JW, Yoon H, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. *Dig Dis Sci*. junio de 2014;59(6):1235-43.
30. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, Marangi S, Burattini O, Berloco P, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 de febrero de 2004;19(4):407-14.
31. Yakoob J, Jafri W, Abbas Z, Abid S, Naz S, Khan R, et al. Risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection treatment failure in a high prevalence area. *Epidemiol Infect*. abril de 2011;139(4):581-90.
32. Gessner BD, Bruce MG, Parkinson AJ, Gold BD, Muth PT, Dunaway E, et al. A randomized trial of triple therapy for pediatric *Helicobacter pylori* infection and risk factors for treatment failure in a population with a high prevalence of infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de noviembre de 2005;41(9):1261-8.
33. Cruz-Herrera JE, Serv?n-Caamaño AI, Pérez-Hernández JL, Serralde-Zúñga AE, Higuera-de la Tijera M de F. Principales indicaciones para el tratamiento

- de erradicación contra *Helicobacter pylori* y evaluación de tres esquemas de tratamiento. Rev Médica Hosp Gen México. 1 de enero de 2013;76(1):15-22.
34. Otero Regino W, Trespalacios AA, Otero E. Helicobacter pylori: Current treatment An important challenge for gastroenterology. Rev Colomb Gastroenterol. septiembre de 2009;24(3):279-92.
35. Hwang JJ, Lee DH, Kang KK, Lee A-R, Yoon H, Shin CM, et al. Eradication rate and histological changes after *Helicobacter pylori* eradication treatment in gastric cancer patients following subtotal gastrectomy. World J Gastroenterol WJG. 7 de abril de 2015;21(13):3936-43.
36. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. enero de 2013;62(1):34-42.
37. Fuccio L. et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Ann Intern Med. 2007 Oct 16; 147(8):553-62.
38. Sierra F, Forero JD, Rey M. Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática. Rev Gastroenterol México. 1 de enero de 2014;79(1):28-49.
39. Kim BG, Lee DH, Ye BD, Lee KH, Kim BW, Kim SG, et al. Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. Helicobacter. febrero de 2007;12(1):31-5.

40. Park S, Chun H, Kim E, Park S, Jung E, Lee S, Jang J, Kwon Y, Keum B, Seo Y, et al. The 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: less effective than expected [Abstract]. *Gastroenterology* 2009; 136: A339-40.
41. Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P, Nardi F, Bella A, Rivera M, et al. 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. *Helicobacter*. diciembre de 2006;11(6):562-8.
42. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 6 de agosto de 2011;378(9790):507-14.
43. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 de diciembre de 2013;(12):CD008337.
44. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. julio de 2016;151(1):51-69.e14.
45. Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline

- on the management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol. agosto de 2007;102(8):1808-25.
46. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, et al. Vonoprazan-Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial. Can J Gastroenterol Hepatol. 2017;2017:1-7.
47. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. octubre de 1996;20(10):1161-81.
48. Rodríguez W, Pareja A, Yushimito L et al. Omeprazol, amoxicilina y claritromicina en el tratamiento de *Helicobacter pylori*, en los regímenes de 7 y 10 días. RevGastroenterol Perú 2003 Jul-Sep; 23(3): 177-83.
49. Soto G, Bautista CT, Roth DE, Gilman RH, Velapatiño B, Ogura M, et al. *Helicobacter pylori* Reinfection Is Common in Peruvian Adults after Antibiotic Eradication Therapy. J Infect Dis. noviembre de 2003;188(9):1263-75.
50. Choi HS, Chun HJ, Park SH, Keum B, Seo YS, Kim YS, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol. 21 de mayo de 2012;18(19):2377-82.
51. Lee SW, Kim HJ, Kim JG. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea: A Systematic Review and Meta-analysis. J Korean Med Sci. agosto de 2015;30(8):1001-9.

52. Otero R W, Gómez Z M, Otero P L, Trespalacios R A. *Helicobacter pylori*:
¿cómo se trata en el 2018? Rev Gastroenterol Perú. enero de 2018;38(1):54-63.



¹³C-UBT, Prueba de Urea espirada usando una solución bebible urea marcada con C13

FIGURA 1 Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. Hospital Uldarico Rocca Fernández, Lima- Perú, 2012 – 2014 (n= 418)

TABLA 1 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	INDICADOR DE MEDICION
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Número de años cumplidos	Cuantitativa continua	número de años cumplidos
SEXO		Femenino / Masculino	Cualitativa nominal	% de varones % de mujeres
INDICE DE MASA CORPORAL	Relación entre el peso y la talla al cuadrado de un individuo.	Bajo peso <18.5 Normal 18.5-24.99 Sobrepeso 25 – 29.99 Obesidad ≥ 30	Cuantitativa continua	Índice de masa corporal (IMC): Peso (en Kg) /Talla ² (en cm ²)

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	INDICADOR DE MEDICION
HALLAZGOS HISTOPATO- LOGICOS	Presencia de gastritis, atrofia, metaplasia intestinal completa e incompleta o displasia en el estudio histopatológico, según la clasificación de Sydney	Gastritis superficial, Gastritis profunda, atrofia, metaplasia intestinal completa e incompleta, displasia.	Cualitativa politémica	Tipo de gastritis, Si se presentaran más de un hallazgo en un paciente se elegirá el más severo.
	Densidad de <i>Helicobacter pylori</i>	-Leve (+): de 1 a 20 bacterias por campo. -Moderada (++) : de 21 a 100 bacterias por campo. -Severa (+++): más de 100 bacterias por campo.	Cualitativa categórica	% Una cruz % Dos cruces % Tres cruces

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	INDICADOR DE MEDICION
FUMADOR	Persona que ha contraído el hábito de fumar cigarrillo.	Persona que reporte fumar cigarrillo con cualquier patrón de consumo.	Cualitativa dicotómica	Fuma cigarrillo: Si No
ULCERA GASTRICA O DUODENAL	Erosión o herida en la mucosa del estómago (úlceras gástricas) o en la parte superior del duodeno (úlceras duodenales).	Úlcera gástrica Úlcera duodenal	Cualitativa dicotómica	Presencia de úlcera: Si No
EFFECTOS ADVERSOS GASTRO- INTESTINAL ES	Síntomas indeseables previstos que pueden presentar los pacientes ante la prescripción del tratamiento.	Reacción alérgica, cefalea, mareos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, alteración del sentido del gusto, diarrea,	Cualitativa dicotómica para cada síntoma.	Presencia de síntoma: Si No

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	INDICADOR DE MEDICION
INFECCIÓN POR <i>H.</i> <i>PYLORI</i>	- Presencia de la bacteria <i>H. pylori</i> en mucosa gástrica determinada por estudio histológico mediante coloración de hematoxilina-eosina.	Identificación de la bacteria <i>H. pylori</i> en muestras de estudio histológico de biopsias obtenidas por examen endoscópico.	Cualitativa dicotómica	Presencia de <i>H. pylori</i> : Si No
ERRADICA- CIÓN DE H. PYLORI	-Test de aliento para la detección de <i>H. pylori</i> negativa.	Test de aliento para <i>H. pylori</i> negativa	Cualitativa dicotómica	Test de aliento para <i>H. pylori</i> : - Positivo - Negativo

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	INDICADOR DE MEDICION
DURACIÓN DE TERAPIA TRIPLE ANTI <i>H. PYLORI</i>	Amoxicilina 1000mg VO BID + Claritromicina 500 mg VO BID + Omeprazol 20mg VO BID.	Recibe tratamiento por 10 días Recibe tratamiento por 14 días	Cualitativa dicotómica	Tratamiento por 10 días: Si No Tratamiento por 14 días: Si No

TABLA 2 Características clínicas y demográficas de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* según régimen de tratamiento. Hospital Uldarico Rocca Fernández, Lima- Perú, 2012 – 2014 (n= 381)

Variable	Régimen de 10 días (n = 207) n (%)	Régimen de 14 días (n = 174) n (%)	Valor p
Sexo			0,914
Masculino	62 (20,0)	53 (30,5)	
Femenino	145 (70,1)	121 (69,5)	
Edad (años)			
Media ± DS	48,9 ±14,5	49,3 ±13, 3	0,772
15 – 29	19 (9,2)	8 (4,6)	
30 – 39	38 (18,4)	35 (20,1)	
40 – 49	53 (25,6)	45 (25,9)	
≥ 50	97 (46,9)	86 (49,4)	
Lugar de procedencia			0,366
Villa El Salvador	133 (64,3)	116 (66,7)	
San Juan de Miraflores	35 (16,9)	19 (10,9)	
Villa María del Triunfo	24 (11,6)	28 (16,1)	
Lurín	11 (5,3)	7 (4,0)	
Otros	4 (1,9)	4 (2,3)	
Diagnóstico endoscópico			0,226
Gastritis	201 (97,1)	173 (99,4)	

Variable	Régimen de 10 días	Régimen de 14 días	Valor p
	(n = 207)	(n = 174)	
	n (%)	n (%)	
Úlcera gástrica	1 (0,5)	0 (0,0)	
Úlcera duodenal	5 (2,4)	1 (0,6)	
Densidad de <i>Helicobacter pylori</i>			<0,05
	83 (40,1)	54 (31,0)	0,066
Leve	78 (37,7)	60 (34,5)	0,518
Moderada	46 (22,2)	60 (34,5)	< 0,01
Severa			
Estadio de la Gastritis			< 0,01
Gastritis crónica superficial	113 (54,6)	93 (53,5)	0,824
Gastritis crónica profunda	56 (27,1)	25 (14,4)	<0,01
Metaplasia intestinal completa	12 (5,8)	22 (12,6)	<0,05
Metaplasia intestinal incompleta	25 (12,1)	32 (18,4)	0,085
Displasia	1 (0,5)	2 (1,2)	0,594
Principales síntomas dispépticos			
Dolor epigástrico	159 (76,8)	143 (82,2)	0,198
Pesadez postprandial	90 (43,5)	84 (48,3)	0,349
ERGE	78 (37,7)	77 (44,3)	0,193
Flatulencia	36 (17,4)	26 (14,9)	0,519

Variable	Régimen de 10 días	Régimen de 14 días	Valor p
	(n = 207)	(n = 174)	
	n (%)	n (%)	
Halitosis	25 (12,1)	13 (7,5)	0,135
Dolor en CSD	11 (5,3)	16 (9,2)	0,141
Diarrea	12 (5,8)	11 (6,3)	0,830
Borborigmos	8 (3,9)	2 (1,2)	0,118
Saciedad temprana	3 (1,5)	2 (1,2)	1,008

CSD, cuadrante superior derecho de abdomen

*Se usó la prueba chi² y prueba exacta de Fisher para comparar las variables categóricas y la prueba T de Student para comparar la variable continua (edad).

TABLA 3 Erradicación de *Helicobacter pylori* con la Terapia triple de Primera línea con amoxicilina/claritromicina/ omeprazol. Hospital Uldarico Rocca Fernández, Lima- Perú, 2012 – 2014 (n= 381)

	Estatus de <i>H. pylori</i> después del tratamiento		Total	Tasa de erradicación (%)	RR, IC (95%) (Crudo)	p
	Erradicado	No erradicado				
Régimen 14 días	143	31	174	82,2	1,03 (0,94 – 1,14)	0,541
Régimen 10 días	165	42	207	79,7		

TABLA 4 Análisis multivariado

Variable	RR (IC 95%)	p
Tiempo de tratamiento		
10 d	Referencia	
14 d	1,02 (0,92 – 1,13)	0,661
Densidad de <i>H. pylori</i>		
1+	Referencia	
2+	0.96 (0.86 - 1.08)	0.541
3+	0.97 (0.86 - 1.10)	0.615
Estadio de la gastritis		
Superficial y profunda	Referencia	
Metaplasia y displasia	1.07 (0.95 - 1.19)	0.256

TABLA 5 Eventos adversos en la triple terapia de Primera línea anti *Helicobacter pylori* según régimen de tratamiento. Hospital Uldarico Rocca Fernández, Lima- Perú, 2012 – 2014 (n= 352)

Variable	Régimen de 10 días n (%)	Régimen de 14 días n (%)	OR	IC (95%)	Valor p
Náuseas	75 (39,7)	53 (32,5)	0,73	0,47 – 1,14	0,163
Cefalea	66 (34,9)	57 (35,0)	1,00	0,65 – 1,56	0,992
Diarrea	65 (34,4)	52 (31,9)	0,89	0,57 – 1,40	0,621
Alteración del gusto	42 (22,2)	42 (25,8)	1,22	0,74 – 1,99	0,437
Distensión abdominal	26 (13,8)	17 (10,4)	0,73	0,38 – 1,40	0,342
Dolor abdominal	19 (10,1)	10 (6,1)	0,59	0,26 – 1,30	0,183
Mareos	9 (4,8)	5 (3,1)	0,63	0,21 – 1,93	0,586
Malestar general	11 (5,8)	2 (1,2)	0,20	0,04 – 0,92	0,025
Estreñimiento	4 (2,1)	7 (4,3)	2,08	0,60 – 7,22	0,358
Flatulencia	3 (1,6)	5 (3,1)	1,96	0,46 – 8,34	0,479
Borborigmos	2 (1,1)	4 (2,5)	2,35	0,43 – 13,01	0,421
ERGE	2 (1,1)	2 (1,2)	1,16	0,16 – 8,34	1,000
Vómitos	0 (0,0)	2 (1,2)	0	0	0,214

ANEXOS

Anexo 1

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico		
Nivel de confianza de dos lados(%)	95	(1-alpha) generalmente 95%
Potencia (1-beta o % probabilidad de detección)	80	Generalmente 80%
Razón de no expuestos a expuestos en la muestra	1.0	Para muestras iguales, utilice 1.0
Porcentaje de no expuestos positivos	83.2	Entre 0.0 y 99.9
Por favor, rellene 1 de los siguientes. Los otros se calcularán.		
Odds Ratio	2.68	
Porcentaje de expuestos positivos	93.00	Entre 0.0 y 99.9
Razón Riesgo/prevalencia	1.12	
Diferencia Riesgo/prevalencia	9.8	Entre -99.99 y 99.99

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico

Nivel de significación de dos lados(1-alpha)	95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)	80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto	1
Porcentaje de No Expuestos positivos	83
Porcentaje de Expuestos positivos	93
Odds Ratio:	2.7
Razón de riesgo/prevalencia	1.1
Diferencia riesgo/prevalencia	9.8

	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	172	171	191
Tamaño de la muestra- No expuestos	172	171	191
Tamaño total de la muestra	344	342	382

Referencias

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15
 Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18& 3.19
 CC= corrección de continuidad

Los resultados se redondean por el entero más cercano

Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort

Anexo 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nº:.....

DATOS CLINICO-PATOLOGICOS:

Procedencia:

Edad:.....Sexo:

Teléfono:

Grado de instrucción:.....

Comorbilidades:.....

Índice de masa corporal: Peso:

Talla:.....

Fumador: Sí () No ()

Síntomas predominantes:

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO:

Densidad de Helicobacter pylori: + () ++ () +++ ()

Gastritis: Superficial () Profunda () Atrofia () Displasia () Folicular ()

Metaplasia intestinal: completa () incompleta () + () ++ () +++ ()

Biopsia normal ()

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:

- a) Amoxicilina 1g + Claritromicina 500 mg + Omeprazol 20mg 30min antes
del Desayuno y 30 min antes de la cena durante 10 días. ()

- b) Amoxicilina 1g + Claritromicina 500 mg + Omeprazol 20mg 30min antes del Desayuno y 30 min antes de la cena durante 14 días. ()

RESPUESTA CON TEST DE ALIENTO PARA LA DETECCION DE HELICOBACTER PYLORI

Negativo ()

Positivo ()

EFFECTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO

1. Cefalea: si () no ()
2. Mareos: si () no ()
3. Nauseas: si () no ()
4. Vómitos: si () no ()
5. Diarrea: si () no ()
6. Estreñimiento: si () no ()
7. Dolor abdominal: si () no ()
8. Alteración del sentido de gusto: si () no ()

Otros:

.....
.....