

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN-TARAPOTO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

“TASA DE ERRADICACIÓN DEL *HELICOBACTER PYLORI* CON LA ADICIÓN DE ANTIOXIDANTES (VIT C Y E) COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA TERAPIA TRIPLE STANDARD EN PACIENTES DEL ÁREA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL ESSALUD II, TARAPOTO. PERÍODO JULIO-DICIEMBRE DEL 2016”

PRESENTADO POR:

Bach. Wildor Samir Cubas Lalle

ASESORES:

**Med. Gast. Rómulo Reyes Cahuila
Blgo. Mbgo. Msc. Heriberto Arévalo Ramírez**

PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE:

MEDICO CIRUJANO

**TARAPOTO-PERÚ
2018**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN-TARAPOTO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

“TASA DE ERRADICACIÓN DEL *HELICOBACTER PYLORI* CON LA ADICIÓN DE ANTIOXIDANTES (VIT C Y E) COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA TERAPIA TRIPLE STANDARD EN PACIENTES DEL ÁREA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL ESSALUD II, TARAPOTO. PERÍODO JULIO-DICIEMBRE DEL 2016”

PRESENTADO POR:

Bach. Wildor Samir Cubas Llalle

Sustentado y aprobado ante el honorable jurado el día 22 de febrero del 2018

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Alicia Bartra Reátegui', positioned above a horizontal dotted line.

Dra. Alicia Bartra Reátegui

Presidente

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Teobaldo López Chumbe', positioned above a horizontal dotted line.

Méd. Mg. Teobaldo López Chumbe

Secretario

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Manuel Isaac Pérez Kuga', positioned above a horizontal dotted line.

Méd. Manuel Isaac Pérez Kuga
Miembro

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Heriberto Arévalo Ramírez', positioned above a horizontal dotted line.

Blgo. Mblgo. Msc. Heriberto Arévalo Ramírez
Asesor Principal

TARAPOTO-PERÚ
2018

Declaratoria de Autenticidad

Yo, **WILDOR SAMIR CUBAS LLALLE**, egresado de la Facultad de Medicina Humana en la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional de San Martín – Tarapoto, identificado con DNI N° 70060625, con la tesis titulada:

“TASA DE ERRADICACIÓN DEL *HELICOBACTER PYLORI* CON LA ADICIÓN DE ANTIOXIDANTES (VIT C Y E) COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA TERAPIA TRIPLE STANDARD EN PACIENTES DEL ÁREA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL ESSALUD II, TARAPOTO. PERÍODO JULIO-DICIEMBRE DEL 2016”

Declaro bajo juramento que:

1. La tesis presentada es de mi autoría.
2. He respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas. Por tanto, la tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente.
3. La tesis no ha sido auto plagiada; es decir, no ha sido publicada ni presentada anteriormente para obtener algún grado académico previo o título profesional.
4. Los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falseados, ni duplicados, ni copiados y por tanto los resultados que se presenten en la tesis se constituirán en aportes a la realidad investigada.

De considerar que el trabajo cuenta con una falta grave, como el hecho de contar con datos fraudulentos, demostrar indicios y plagio (al no citar la información con sus autores), plagio (al presentar información de otros trabajos como propios), falsificación (al presentar la información e ideas de otras personas de forma falsa), entre otros, asumo las consecuencias y sanciones que de mi acción se deriven, sometiéndome a la normatividad vigente de la Universidad Nacional de San Martín - Tarapoto.

Tarapoto, 22 de Febrero del 2018.



Wildor Samir Cubas Lalle

DNI N°70060625

Formato de autorización NO EXCLUSIVA para la publicación de trabajos de investigación, conducente a optar grados académicos y títulos profesionales en el Repositorio Digital de Tesis

1. Datos del autor:

Apellidos y nombres:	CUBAS LAURE WILDER SQUIR		
Código de alumno :	114307	Teléfono:	947544610
Correo electrónico :	lauri-24-10@hotmail.com		DNI: 70060625

(En caso haya más autores, llenar un formulario por autor)

2. Datos Académicos

Facultad de:	MEDICINA HUMANA
Escuela Profesional de:	MEDICINA HUMANA

3. Tipo de trabajo de investigación

Tesis	<input checked="" type="checkbox"/>	Trabajo de investigación	<input type="checkbox"/>
Trabajo de suficiencia profesional	<input type="checkbox"/>		

4. Datos del Trabajo de investigación

Título:	TASA DE ERRADICACIÓN DEL HELICOBACTER PYLORI CON LA ADICIÓN DE ANTIOXIDANTES (VITC/E) COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA TERAPIA TRIPLE STANDARD EN PACIENTES DEL ÁREA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL ESCALUD II, TARAPOTO. PERIODO JULIO - DICIEMBRE DEL 2016
Año de publicación:	2018

5. Tipo de Acceso al documento

Acceso público *	<input checked="" type="checkbox"/>	Embargo	<input type="checkbox"/>
Acceso restringido **	<input type="checkbox"/>		

Si el autor elige el tipo de acceso abierto o público, otorga a la Universidad Nacional de San Martín – Tarapoto, una licencia **No Exclusiva**, para publicar, conservar y sin modificar su contenido, pueda convertirla a cualquier formato de fichero, medio o soporte, siempre con fines de seguridad, preservación y difusión en el Repositorio de Tesis Digital. Respetando siempre los Derechos de Autor y Propiedad Intelectual de acuerdo y en el Marco de la Ley 822.

En caso que el autor elija la segunda opción, es necesario y obligatorio que indique el sustento correspondiente:

--

6. Originalidad del archivo digital.

Por el presente dejo constancia que el archivo digital que entrego a la Universidad Nacional de San Martín - Tarapoto, como parte del proceso conducente a obtener el título profesional o grado académico, es la versión final del trabajo de investigación sustentado y aprobado por el Jurado.

7. Otorgamiento de una licencia *CREATIVE COMMON*

Para investigaciones que son de acceso abierto se les otorgó una licencia *Creative Commons*, con la finalidad de que cualquier usuario pueda acceder a la obra, bajo los términos que dicha licencia implica

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.5/pe/>

El autor, por medio de este documento, autoriza a la Universidad Nacional de San Martín - Tarapoto, publicar su trabajo de investigación en formato digital en el Repositorio Digital de Tesis, al cual se podrá acceder, preservar y difundir de forma libre y gratuita, de manera íntegra a todo el documento.

Según el inciso 12.2, del artículo 12° del Reglamento del Registro Nacional de Trabajos de Investigación para optar grados académicos y títulos profesionales - RENATI "Las universidades, instituciones y escuelas de educación superior tienen como obligación registrar todos los trabajos de investigación y proyectos, incluyendo los metadatos en sus repositorios institucionales precisando si son de acceso abierto o restringido, los cuales serán posteriormente recolectados por el Repositorio Digital RENATI, a través del Repositorio ALICIA".


Firma del Autor

8. Para ser llenado por la Biblioteca Central

Fecha de recepción del documento por el Sistema de Bibliotecas:

28 / 02 / 2018


Firma de Unidad de Biblioteca

***Acceso abierto:** uso lícito que confiere un titular de derechos de propiedad intelectual a cualquier persona, para que pueda acceder de manera inmediata y gratuita a una obra, datos procesados o estadísticas de monitoreo, sin necesidad de registro, suscripción, ni pago, estando autorizada a leerla, descargarla, reproducirla, distribuirla, imprimirla, buscarla y enlazar textos completos (Reglamento de la Ley No 30035).

**** Acceso restringido:** el documento no se visualizará en el Repositorio.

DEDICATORIA

A mis queridos padres, Wildor Cubas Tocto y Rosa Ynes Llalle Díaz, mi hermana Mirsa Daylith Cubas Llalle, quienes me brindaron su total apoyo y confianza desde el inicio de este largo y sacrificado sendero. Hoy más que nunca les dedico este logro, fruto de mi estudio y dedicación a esta noble profesión como es la Medicina Humana.

A mis mentores, quienes a lo largo de mi formación universitaria y personal me brindaron su conocimiento correcto que junto a los adquiridos por cuenta propia, lograron consolidarme en un aprendiz de gran decisión y determinación en la ciencia galénica.

A mis amistades, quienes a lo largo del camino se sumaron con ánimos, consejos, apoyo y mucha confianza depositada en mi persona.

AGRADECIMIENTO

A mi casa superior de estudios, la Universidad Nacional de San Martín, quien me brindo la oportunidad de ser parte de sus aulas forjadoras de profesionales del presente y futuro. A los Hospitales EsSalud II y Minsa de la ciudad de Tarapoto, San Martín, Perú, quienes me brindaron la oportunidad de complementar mi formación universitaria y a la vez permitirme desarrollar el presente trabajo de tesis. Al Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú, quien me brindo la oportunidad de compartir y adquirir experiencias y conocimientos con colegas de otras casas superiores de estudios. Al Hospital Regional Docente “Las Mercedes” , Chiclayo, Perú quien gustosamente me acogió por un año de mi formación académica permitiéndome consolidar conocimientos adquiridos durando la vida universitaria y brindándome los toques finales hacia un profesional al servicio de la sociedad.

A mis docentes y asesores de tesis, Dr. Rómulo Reyes Cahuila y Mbgo. Heriberto Arévalo Ramirez, quienes me guiaron con mucha paciencia y dedicación el presente trabajo de investigación y hoy por hoy consolidada como un trabajo de tesis a puertas de la sustentación.

ÍNDICE

	PÁGINAS
I. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. Realidad problemática.....	13
1.2. Formulación del problema.....	14
1.3. Justificación e importancia.....	14
II. OBJETIVOS.....	16
2.1. Objetivo general.....	16
2.2. Objetivos específicos.....	16
III. MARCO TEÓRICO.....	17
3.1. Antecedentes de la investigación.....	17
3.2. Bases teóricas.....	19
3.3. Definición de términos.....	46
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....	50
4.1. Tipo de investigación.....	50
4.2. Nivel de investigación.....	50
4.3. Diseño de investigación.....	50
4.4. Cobertura de investigación.....	51
4.5. Fuentes, técnicas e instrumentos de investigación.....	53
4.6. Análisis e interpretación de datos.....	54
4.7. Aspectos éticos.....	55
V. RESULTADOS.....	56
VI. DISCUSIÓN.....	65
VII. CONCLUSIONES.....	68
VIII. RECOMENDACIONES.....	70
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
X. ANEXOS.....	88

LISTA DE TABLAS

- TABLA 01. Diferentes especies del género *Helicobacter***
- TABLA 02. Principales métodos de diagnóstico de la infección por *H. pylori***
- TABLA 03. Principales métodos diagnósticos para *H.pylori***
- TABLA 04. Opciones terapéuticas para erradicar *H. pylori*.**
- TABLA 05. Características de la muestra estudiada**
- TABLA 06. Distribución muestral según el sexo**
- TABLA 07. Distribución muestral según la procedencia geográfica**
- TABLA 08. Distribución muestral según el desempeño laboral**
- TABLA 09. Distribución muestral según el motivo de consulta**
- TABLA 10. Distribución muestral según el tiempo de enfermedad**
- TABLA 11. Distribución muestral según los hallazgos endoscópicos iniciales**
- TABLA 12. Tasa de erradicación general del *H. pylori* en la muestra**
- TABLA 13. Tasa de erradicación del *H. pylori* según la exposición a la terapia con vitamina C y E**

LISTA DE IMÁGENES Y GRÁFICOS

IMAGEN 01. La imagen muestra el aspecto de *h. pylori* cuando se observa por microscopia electrónica

IMAGEN 02. Representación esquemática de la secuencia de resistencia al ácido gástrico del *H.pylori*. en el que se representa de como la enzima de ureasa combina los iones de hidrogeno del ácido gástrico para producir amonio y CO₂

IMAGEN 03. Modelo carcinogénico que representa el rol de *H. pylori* gástrica propuesto por Correa y cols.

IMAGEN 04. Estrés oxidativo en estomago inducido por *Helicobacter pylori*, obtenida de Handa, Naito, y Yoshikawa (2011)

IMAGEN 05. Estructura química del ácido ascórbico

IMAGEN 06. Ruta del ácido ascórbico después de la ingesta oral

IMAGEN 07. Estructuras homólogas al tocoferol.

GRÁFICO 01. Muestra para estimar una diferencia de proporciones en una misma población

GRÁFICO 02. Características de la muestra estudiada

GRÁFICO 03. Distribución muestral según el sexo.

GRAFICO 04. Distribución muestral según la procedencia geográfica

GRÁFICO 05. Distribución muestral según el desempeño laboral

GRÁFICO 06. Distribución muestral según el motivo de consulta

GRÁFICO 07. Distribución muestral según el tiempo de enfermedad

GRÁFICO 08. Distribución muestral según los hallazgos endoscópicos iniciales

GRÁFICO 09. Tasa de erradicación general del *H. pylori* en la muestra

GRÁFICO 10. Tasa de erradicación del *H. pylori* según la exposición a la terapia con vitamina C y E.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS:

- 1. AG:** Atrofia gástrica.
- 2. ¹³C:** Carbono 13.
- 3. IBP:** Inhibidor de bomba de protones.
- 4. MALT:** Tejido linfoide asociado a mucosas.
- 5. PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.
- 6. KD:** Kilodalton.
- 7. ¹⁴C:** Carbono 14.
- 8. OR:** Odds ratio.
- 9. MI:** Metaplasia intestinal.
- 10. ERO:** Especies Reactivas de oxígeno
- 11. MAO:** Metabolitos Activos del oxígeno

RESUMEN

Introducción. El tratamiento coadyuvante con vitaminas C y E ha sido propuesto como una alternativa para incrementar las tasas de erradicación atribuibles a la terapia triple estándar para *Helicobacter pylori*, estimada por debajo del 80%. Este estudio tiene por objetivo determinar la efectividad atribuible al tratamiento coadyuvante con vitaminas C y E para *H. pylori* en una cohorte de pacientes de la Amazonía Peruana tratados con la terapia triple estándar (TTE).

Materiales y métodos. Siguiendo un diseño de cohortes se evaluó retrospectivamente una cohorte de 50 pacientes infectados con *H. pylori* tratado con TTE (Amoxicilina 1g BID, claritromicina 500 mg BID y omeprazol 20mg BID por 14 días) en el Hospital de Tarapoto en julio-diciembre 2016. La mitad fueron expuestos al tratamiento coadyuvante con vitaminas C y E y la otra mitad fue tomada al azar (1:1) entre los no expuestos a la terapia adyuvante. Con los datos de sus historias clínicas y teniendo como variable desenlace la erradicación del *H. pylori* confirmada por histopatología, se estimó y comparó la efectividad de ambos tratamientos utilizando un modelo regresión general lineal con familia Poisson y link log.

Resultados. En el análisis de línea de base se encontraron diferencias significativas entre los expuestos y no expuestos, incluyendo variables como edad (38 ± 11 vs. 36 ± 10 años), sexo masculino (65% vs. 63%), síntomas principales (anorexia, 13% vs. 4%; dolor abdominal, 43% vs. 40%; náuseas, 4% vs. 9%; pirosis, 17% vs. 18%; regurgitación, 43% vs. 40%) y diagnóstico histopatológico basal (gastritis antral, 54% vs. 43%; dolor abdominal, 18% vs. 13%; pangastritis, 27% vs. 43%). Al término del tratamiento se encontró un incremento significativo en las tasas de erradicación en los expuestos con respecto a los no expuestos de un 9,5% (91% vs. 82%, riesgo relativo [RR]=1,11; Intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,92 a 1,36).

Conclusiones El tratamiento coadyuvante con vitaminas C y E podría ayudar a incrementar la efectividad atribuible a la TTE para *H. pylori* en los pacientes de la Amazonía Peruana; sin embargo, para demostrar ello se recomienda realizar un ensayo clínico considerando género como un potencial modificador de efecto.

Palabras Clave: *Helicobacter pylori*; Vitamina C; Vitamina E; Tasa de Erradicación.

ABSTRACT

Introduction. Helping treatment with vitamins C and E has been proposed as an alternative to increase the eradication rates attributable to standard triple therapy for *Helicobacter pylori*, estimated below 80%. The objective of this study is to determine the effectiveness attributable to auxiliary treatment with vitamins C and E for *H. pylori* in a group of patients from the Peruvian Amazon treated with standard triple therapy (TTE).

Materials and methods. Following a group design, a group of 50 patients infected with *H. pylori* treated with TTE (Amoxicillin 1g BID, clarithromycin 500 mg BID and omeprazole 20mg BID for 14 days) was evaluated retrospectively at the Tarapoto Hospital from July - December 2016. Half of them were exposed to auxiliary treatment with vitamins C and E and the other half were taken at random (1: 1) among those not exposed to auxiliary therapy. With the data of their clinical histories and having as a variable outcome the *H. pylori* eradication confirmed by histopathology, the effectiveness of both treatments was estimated and compared using a linear general regression model with Poisson family and link log.

Results. In the baseline analysis, significant differences were found between exposed and unexposed subjects, including variables such as age (38 ± 11 vs. 36 ± 10 years), male sex (65% vs. 63%), main symptoms (anorexia, 13% vs. 4%, abdominal pain, 43% vs. 40%, nausea, 4% vs. 9%, heartburn, 17% vs. 18%, regurgitation, 43% vs. 40%) and baseline histopathological diagnosis (gastritis antral, 54% vs. 43%, abdominal pain, 18% vs. 13%, pangastritis, 27% vs. 43%). At the end of the treatment, there was a significant increase in the eradication rates in those exposed with respect to the non-exposed of 9.5% (91% vs. 82%, relative risk [RR] = 1.11; [CI] 95%: 0.92 to 1.36).

Conclusions. The auxiliary treatment with vitamins C and E could help to increase the effectiveness attributable to TTE for *H. pylori* in patients from the Peruvian Amazon; however, to demonstrate this, it is recommended to carry out a clinical trial considering gender as a potential effect modifier.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Vitamin C; Vitamin E; Eradication rate.



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. Realidad Problemática

La infección por *H. pylori* es una de las infecciones en adultos más prevalentes a nivel mundial(1). Esta bacteria que coloniza el estómago no suele producir síntomas, pero cuando lo hace se asocia con síntomas no específicos tales como acidez, náuseas, vómitos, sensación de plenitud, distensión abdominal, etc...(2). En los casos más severos esta infección puede producir úlceras digestivas, ya sean de localización duodenal (positivas a *H. pylori* en el 90-95% los casos) o gástrica (positivas a *H. pylori* en el 70% de los casos), además esta asociado estrechamente con el cáncer y linfoma gástrico (MALT)(3). Su diagnóstico suele sospecharse en pacientes con sintomatología de dispepsia y se diagnostica mediante el uso de pruebas no invasivas como la prueba de aliento con carbón-úrea, antígenos fecales o serología, o el uso de pruebas invasivas como la prueba rápida de la ureasa, tinciones histológicas, cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa(4). El tratamiento para esta infección tiene como objetivo la erradicación del *H. pylori* y se encuentra altamente recomendado para los pacientes con lesiones cancerosas y precancerosas (lesiones atrofiadas multifocales, metaplasia y displasia), enfermedad úlcera péptica, gastritis atrófica y en pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico(5, 6). El tratamiento de elección para la infección con *H. pylori* es la terapia triple con amoxicilina, claritromicina (o metronidazol) y un inhibidor de bomba de protones(7). Sin embargo, la tasa de erradicación atribuible a este tratamiento, que se estima en un 80% en países desarrollados (siendo inferior en países en vías de desarrollo) viene disminuyendo sostenidamente debido las creciente tasas de resistencia antibiótica y los pobres niveles de adherencia al tratamiento(8). Con el objeto de incrementar las tasas de erradicación del tratamiento se han postulados diferentes alternativas entre las que destacan las terapias cuádruple, secuencial o híbridas, aunque ninguna parece ofrecer grandes mejoras comparadas con la terapia triple (9). Ante esta situación otra alternativa que viene ganando cierta reputación por su inocuidad e accesibilidad es el uso de antioxidantes como una terapia adyuvante a la terapia triple, específicamente con dosis estándar de vitaminas C y E (10, 11). Al respecto, el rol adyuvante de la vitamina C puede explicarse por que su efecto inhibitor de la formación de compuestos

N-nitroso y metabolitos reactivos de oxígeno en la mucosa gástrica(12), hecho que contribuye a alterar el microambiente en el cual se reproduce el *H. Pylori* inhibiendo su crecimiento y su carcinogenicidad(13). Por otro lado, el consumo de vitamina E también ha sido asociado con la inhibición del crecimiento y multiplicación del *H. pylori* al alterar la vía de peroxidación de lípidos y aminorar el estrés oxidativo a nivel en la mucosa gástrica(14). Ahora es importante precisar que si bien los primeros ensayos clínicos(15, 16) reportaron resultados poco favorables a la terapia adyuvante con las vitaminas C y E, ensayos clínicos más recientes sí reportaron resultados favorables al tratamiento adyuvante con las vitaminas C y E(17). De hecho, cuando estos ensayos publicados antes del año 2011 fueron meta-analizados no se pudo llegar a una conclusión definitiva(18). En el presente estudio buscaremos determinar la efectividad atribuible al uso de antioxidantes (vitaminas C y E) como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para *H. pylori* en una cohorte de pacientes de un hospital del Perú. Para ello, nos enfocaremos en analizar el efecto del uso de dosis estándar de vitaminas C y E, los cuales suelen recomendarse en el ámbito hospitalario debido a las altas tasas de malnutrición y no necesariamente ligadas al diagnóstico de infección por *H. pylori*. Para ello aprovecharemos que existe un adecuado registro de las terapias con vitaminas C y E utilizadas por la cohorte de pacientes diagnosticados con infección por *H. pylori* atendidos en el Hospital EsSalud II de Tarapoto

1.2. Formulación del problema

En consecuencia, en el presente estudio responderemos a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cual es la efectividad atribuible al uso de antioxidantes (vitaminas C y E) como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para la erradicación *H. pylori* en la cohorte de pacientes del Área de Gastroenterología del Hospital EsSalud II de Tarapoto diagnosticados durante el período Julio-Diciembre 2016?

1.3. Justificación e importancia

La infección por *H. pylori* es una de las infecciones más frecuentes en adultos en nuestros país y en el mundo. Su importancia clínica no solo se manifiesta en su alta prevalencia sino que, tratándose de uno de los principales factores causales del cáncer gástrico, también se

manifiesta a través este que hoy representa la tercera causa de muerte por cáncer más frecuente del mundo. Para tratar la infección por *H. pylori* el tratamiento de elección utilizado en EsSalud es el mismo utilizado en los países desarrollados, es decir, la terapia triple estándar a base de amoxicilina, claritromicina y omeprazol; sin embargo, su efectividad dista mucho de la observada en los países desarrollados donde se reporta como superior al 80%. Entre las diferentes alternativas propuestas para mejorar la eficacia de la terapia triple una de las más convenientes por su accesibilidad es la terapia adyuvante con antioxidantes, específicamente las vitaminas C y E. En el presente estudio, aprovechando que un grupo importante de los pacientes con infección por *H. pylori* diagnosticados en el Hospital EsSalud II de Tarapoto recibieron terapia con vitaminas C y E, estimaremos la efectividad atribuible al uso de estos antioxidantes como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para *H. pylori*.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- ✓ Determinar la efectividad atribuible al uso de antioxidantes (vitaminas C y E) como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para la erradicación del *H. pylori* en la cohorte de pacientes del Área de Gastroenterología del Hospital EsSalud II de Tarapoto diagnosticados durante el período Julio-Diciembre 2016.

2.2. Objetivo específico

- ✓ Determinar la tasa de erradicación atribuible a la terapia triple estándar para el manejo de las infecciones por *H. pylori* en los pacientes del Área de Gastroenterología del Hospital EsSalud II de Tarapoto diagnosticados durante el período Julio-Diciembre 2016.
- ✓ Caracterizar el perfil clínico epidemiológico de los pacientes con infección por *H. pylori* diagnosticados en el Área de Gastroenterología del Hospital EsSalud II de Tarapoto durante el período Julio-Diciembre 2016.
- ✓ Identificar los factores sociodemográficos que intervienen en la efectividad de la terapia triple con y sin la terapia adyuvante con antioxidantes (vitaminas C y E) para el manejo de las infecciones por *H. pylori* en los pacientes del Área de Gastroenterología del Hospital EsSalud II de Tarapoto diagnosticados durante el período Julio-Diciembre 2016.

CAPÍTULO III

MARCO TEÓRICO

3.1. Antecedentes de la investigación

A lo largo de estos últimos años, las investigaciones sobre el *H. pylori* se han centrado principalmente en su erradicación, debido que es considerado en la actualidad como un agente carcinógeno tipo 1(19).

Entre los primeros estudios realizados se encuentra el de H Zojaji en el 2009(20), quien trató de investigar mediante un ensayo clínico aleatorizado el efecto de la adición de la vitamina C a la terapia erradicadora basada en la administración de amoxicilina, metronidazol y omeprazol por 2 semanas. El grupo que recibió la vitamina C obtuvo una tasa de erradicación del 78% frente a un 48,8% del grupo que no la recibió. Finalmente el estudio planteó que la suplementación con vitamina C aumentó significativamente la tasa de erradicación del *H. pylori*. SA Kaboli publicó en el 2009 un estudio experimental(21), en donde tenía como objetivo demostrar si la suplementación con vitamina C a la terapia erradicadora triple estándar, ocasionaría una disminución de la dosis de claritromicina utilizada obteniendo tasas de erradicación aceptables del *H. pylori* en comparación con la terapia sin la vitamina. Los resultados obtenidos al final del estudio fueron del 89% vs 86.8% respectivamente, concluyendo que la adición de la vitamina C podría reducir la dosis necesaria de claritromicina para la erradicación de *H. pylori*.

En el 2009, Sezikli M publicó su trabajo de investigación sobre las tasas de erradicación del *H. pylori* obtenidas tras la administración de las vitaminas C y E a la terapia cuádruple (lansoprazol, amoxicilina, claritromicina y subcitrato de bismuto) por 2 semanas(22). Valores obtenidos del 91.3% frente al 60% obtenido de la terapia cuádruple sin vitaminas, pusieron en manifiesto la elevada efectividad del uso de las vitaminas C y E en la erradicación del *H. pylori*. Nuevamente Sezikli M y su equipo de investigación en el 2011 dieron a conocer otro estudio realizado en Turquía(23), el cual consistió en la adición de las vitaminas C y E a la terapia triple estándar contra el *H. pylori*, y que tras finalizar dicho esquema terapéutico se comparó las tasas de erradicación frente al grupo de participantes que no recibieron las vitaminas. Se obtuvieron finalmente tasas del 84% vs. 47.4%

respectivamente, concluyendo el estudio que la terapia triple estándar asociada con las vitaminas C y E fueron significativamente superiores frente a la terapia no suplementada.

En el 2011, en un trabajo publicado por Zazgornik J(24), trato de demostrar in vitro el efecto inhibitor del peróxido de hidrógeno, bicarbonato de sodio, ácido ascórbico y citrato de sodio con ácido ascórbico en nueve cepas de *H. pylori*. Los resultados demostraron que el ácido ascórbico presentó una potente actividad inhibitora in vitro sobre el crecimiento de las cepas del *H. pylori*. Este hallazgo no solo se observó con el uso de este compuesto de forma individual sino además cuando se asocio junto al citrato de sodio. El autor del presente estudio experimental concluyó que el ácido cítrico es una sustancia barata y que está presente en muchas frutas y verduras, ha demostrado ser un potente inhibitor directo del crecimiento del *H. pylori*. En otro estudio publicado por Jagannath Pal en ese mismo año, manifiesta el potencial inexplorado de las terapias no antibióticas para el tratamiento de la enfermedad úlcero-péptica relacionada con la infección por *H. pylori*(25).

En el 2012, Sezikli M y su equipo investigador publicaron un estudio en donde se busco evaluar las características histopatológicas y las concentraciones de vitaminas C y E en la mucosa gástrica, además la capacidad antioxidante total del cuerpo después de la ingestión de vitamina C y E en pacientes con infección por *H. pylori*(26). Los participantes del estudio recibieron las vitaminas C y E durante 4 semanas por vía oral. Al final de la cuarta semana, se encontró que las concentraciones gástricas de dichas vitaminas fueron más altas que los obtenidos al inicio del estudio, además la intensidad de la infección por *H. pylori* y la actividad neutrofílica disminuyeron inversamente proporcional a sus concentraciones gástricas. Por lo tanto el estudio planteó que la suplementación con las vitaminas C y E aumentarían las tasas de erradicación a través de la alteración del microambiente creado por las bacterias, facilitando la difusión de los antibióticos en la mucosa gástrica.

El primer estudio de tipo Meta-analisis sobre la efectividad de las vitaminas C y E en las tasas de erradicación del *H. pylori* fue publicado en el 2011(18), se analizó 52 trabajos publicados en sistemas de datos entre PubMed, EMBASE y Cochrane Library, llegando a la conclusión que la suplementación de las terapias erradicadoras no podrían mejorar sus tasas de erradicación. Sin embargo, además mencionan que los datos hasta ese momento analizados no eran suficientes para llegar a una conclusión definitiva sobre la efectividad de las vitaminas en la erradicación del *H. pylori*, debido al pequeño tamaño de la muestra y la baja calidad metodológica de las mismas. Años después del Meta-analisis mencionado, G Tümgör en el 2014 publicó un trabajo experimental realizado en población pediátrica infectada por *H. pylori*(27), se estudiaron a 90 niños quienes recibieron la terapia triple

estándar asociada y no asociada a la vitamina E. Luego de 2 semanas de régimen terapéutico se obtuvieron tasas de erradicación del 64.4% vs. 46.6% respectivamente, asimismo el estudio concluyo de la necesidad de más trabajos con cohortes más grandes para examinar el éxito del régimen asociado a la vitamina E en la erradicación del *H. pylori*.

H Demirci en el 2015 publicó los resultados de su investigación sobre las terapias triples y cuádruples asociadas a las vitaminas C y E contra el *H. pylori*(28), dicho estudio trabajó con una población de 400 pacientes y los agrupó en 4 grupos de acuerdo a la terapia recibida (cuádruple o triple), asociada o no a la suplementación con vitaminas. Luego de 4 semanas se evaluó las tasas de erradicación de los 4 grupos de participantes, revelando que los regímenes terapéuticos que estuvieron acompañadas de las vitaminas C y E no obtuvieron diferencia alguna con sus grupos homólogos no expuestos. Por lo tanto el estudio concluye que la adición de vitaminas C y E no contribuyeron a diferencias significativas en las tasa de erradicación.

3.2. Bases teóricas

3.2.1. *Helicobacter Pylori*

Hace algunas décadas atrás, Barry Marshall (29) en una conferencia salió mostrando un mapamundi manifestando: «*Nuestro reporte al mundo científico en 1984, del hallazgo de una bacteria espiralada gram negativa en la mucosa gástrica de pacientes con gastritis y úlcera gástrica, fue recibido con entusiasmo por algunas Universidades en Europa y los Estados Unidos de Norteamérica*» y bajando en el mapamundi a Sudamérica señaló: «*Y en el Perú, por la Universidad Peruana Cayetano Heredia*».

El reporte de Marshall y Warren fue tomado con mucho escepticismo a nivel mundial a excepción de las instituciones mencionadas, la principal objeción era que se tenía como concepto dogmático de que en el estómago sólo existían gérmenes de paso, ya que ninguno podía sobrevivir en un medio tan ácido como el gástrico. En el año 2005, Robin Warren y Barry Marshall fueron distinguidos con el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de *Helicobacter Pylori*, considerado en su momento como el avance más importante en las enfermedades gastroduodenales del siglo XX (30, 31). En la historia de los premios Nobel, es la tercera oportunidad que este máximo galardón se concede al descubrimiento de una bacteria (32). El *Helicobacter Pylori* es un bacilo Gram negativo espiralado, de aproximadamente 3 micras de largo, $\pm 0,5$ micras de diámetro y además cuenta con unos

4–6 flagelos de 2.5µm de largo(33). En un medio in vitro se comporta de forma microaerófila, de crecimiento lento y además necesita un medio complejo para crecer. Este microorganismo ocupa un microambiente muy particular, la superficie apical del epitelio gástrico; y a pesar de lo adverso de este ambiente logra escapar del bajo pH gástrico mediante la liberación de sustancias como el bicarbonato y el amonio producto de la enzima ureasa. Otros factores como su forma helicoidal, la secreción de enzimas hidrolíticas y la presencia de los flagelos le permiten ingresar en la capa de mucus, una barrera gástrica con propiedades citoprotectoras(34).

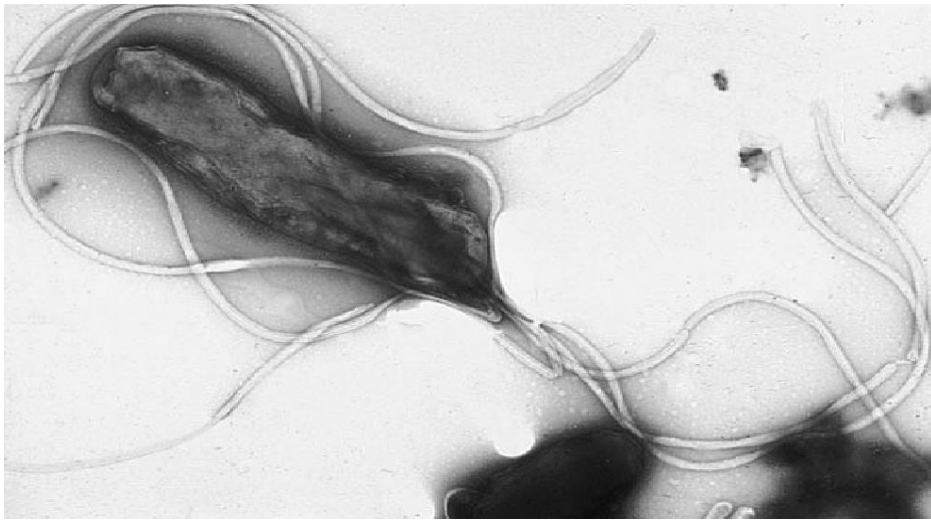


IMAGEN 01. La imagen muestra el aspecto de *H. pylori* cuando se observa por microscopía electrónica

(Cortesía del Prof. A. Lee y Dr. J. O Rourke, Escuela de microbiología e inmunología, University of New South Wales, Australia)

3.2.1.1. Taxonomía del género *Helicobacter*

Reino: Bacteria

Phylum : Proteobacteria

Clase : Epsilonproteobacteria (35)

Orden : Campylobacteriales (35)

Familia 1 : Campylobacteraceae(36)

Género tipo: *Campylobacter* (36)

Especie tipo: *Campylobacter fetus*(36, 37)

Familia 2 : *Helicobacteraceae* (35)

Género tipo: *Helicobacter* (36, 38)

Especie tipo: *Helicobacter Pylori*(38)

TABLA 01. Diferentes especies del Género *Helicobacter*

ESPECIE	HOSPEDADOR HABITUAL	UBICACIÓN PRINCIPAL
<i>H. bizzozeronii</i>	Humano, perro, gato, primate	Estómago
<i>H. canis</i>	Humano, perro, gato	Intestino
<i>H. canadensis</i>	Humano	Intestino
<i>H. cinaedi</i>	Humano, hamster, macaco	Intestino
<i>H. fennelliae</i>	Humano	Intestino
<i>H. pullorum</i>	Humano, pollo	Intestino
<i>H. pylori</i>	Humano, macaco, gato	Estómago
<i>H. aurati</i>	Hamster	Intestino
<i>H. nemestrinae</i>	Macaco	Estómago
<i>H. acinonychis</i>	Chimpancé	Estómago
<i>H. bilis</i>	Ratón, perro, rata	Intestino
<i>H. cholecystus</i>	Hamster	Hígado
<i>H. felis</i>	Perro, gato	Estómago
<i>H. hepaticus</i>	Ratón	Intestino
<i>H. mesocricetorum</i>	Hamster	Intestino
<i>H. muridarum</i>	Ratón, rata	Intestino
<i>H. mustelae</i>	Hurón, visón	Estómago
<i>H. pametensis</i>	Aves	Intestino
<i>H. rodentium</i>	Ratón	Intestino
<i>H. salomonis</i>	Perro	Estómago
<i>H. trogontum</i>	Rata	Intestino
<i>H. typhlonius</i>	Ratón	Intestino
<i>H. ganmani</i>	Ratón	Intestino

3.2.1.2. Epidemiología

La infección por *H.pylori* es la infección bacteriana más común a nivel mundial. Se ha previsto que esta infección afecta a más del cincuenta por ciento de la población mundial, con mayor prevalencia (80-90%) en los países menos desarrollados y menor prevalencia en los más desarrollados (30- 50%)(39). La prevalencia del *H.pylori* ha sido un enfoque importante en la epidemiología medica por su alto porcentaje de incidencia a nivel mundial, en estudios recientes se concluyó que la prevalencia varía según las regiones del mundo y según el nivel económico de los países. La elevada prevalencia de esta infección en los países subdesarrollados está asociada con las deficientes condiciones sanitarias, cloración del agua, alimentos contaminados, hacinamiento y el papel del agua en la propagación y persistencia de la bacteria(40). En estudios realizados en otros países se ha encontrado al *H. pylori* y restos de su ADN en el agua para consumo humano (41, 42) y en aguas servidas(43) identificándose como factores de riesgo para adquirir la infección como es el consumo de hortalizas irrigadas con aguas infectadas por esta bacteria (44) y en el Perú el consumir agua procedente de la central de procesamiento Atarjea, quien distribuye el agua a todo Lima, capital del Perú(42). En el Perú, un estudio realizado en la los consultorios externos de la red Rebagliate (EsSALUD), Lima, Perú entre los años 2010 y 2013, se encontró una prevalencia global de la infección por *H. pylori* del 45.5% (45), mientras que en la actualidad según un trabajo publicado, la prevalencia en la capital del Perú es del 63.6% (46).

3.2.1.3. Factores implicados en la virulencia y la patogenicidad

La infección por *H. pylori* genera una respuesta inflamatoria local caracterizada por la infiltración del epitelio gástrico por la celularidad del sistema inmunológico como son los neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, ocasionando un daño tisular permanente de diversa magnitud. Los factores implicados en la patogenicidad y virulencia de esta bacteria así como su prolongada persistencia, se deben a su destacada motilidad, las actividades ureasa y catalasa, la adhesión al moco y epitelio gástrico y las toxinas VacA y CagA (47-51). La gran motilidad del *H. pylori* es considerado como un factor importante para la supervivencia en la mucosa gástrica, debido a los flagelos polares y a su morfología espiral (52). Se han descrito en estudios genéticos la presencia de variantes alélicas en los genes que codifican la flagelina, esto podría explicar las diversas características en la

motilidad y movimiento de las distintas cepas. La evidencia actual pone en manifiesto la presencia de hasta 40 proteínas relacionadas con la regulación, la secreción y el ensamblaje de la estructura flagelar(49, 53, 54). La ureasa, localizada en el citosol y la membrana bacteriana, permite producir amonio a partir de la urea y crear un microambiente relativamente alcalino que protege a las bacterias de la agresividad del ácido gástrico(55). El *H. pylori* posee una elevada capacidad inmunógena, ocasionando un efecto quimiotáctico para los leucocitos, monocitos y los neutrófilos, promoviendo la formación y liberación de especies reactivas de oxígeno que contribuirían a la amplificación y perpetuación de la respuesta inflamatoria local(56). La unión de esta bacteria al epitelio gástrico conlleva a una serie de alteraciones en el citoesqueleto de las células epiteliales; además induce a la secreción y producción de IL-8, el cual tiene un rol imprescindible en la respuesta inflamatoria asociada a la infección por *H. pylori*(57).

La proteína VacA o citotoxina vacuolizante, está codificada por el gen *vacA*, en cual se encuentra en todas las cepas de esta bacteria, induce la vacuolización citoplasmática de las células epiteliales, pudiendo también causar apoptosis de las mismas, así como alteración en las uniones celulares y en la activación de los linfocitos T(58). La proteína CagA es codificada por el gen *cagA* (gen asociado a citotoxicidad), incluido en un segmento de una región *cag*, una isla de patogenicidad constituida por más de 30 genes que proporcionan mayor virulencia a las cepas que lo poseen, causando mayor infiltrado inflamatorio en la mucosa gástrica y mayor riesgo de desarrollar enfermedades digestivas(51). Esta isla también contiene genes que inducen la producción de IL-8 por parte de las células epiteliales gástricas, en experimentos *in vitro* se han mostrado su capacidad para inducir los protooncogenes *c-fos* y *c-jun*(59). Las características genotípicas del *H. pylori* parecen ser también importantes para la aplicación de la terapia erradicadora, pues según algunos estudios, las cepas más virulentas (*VacA* /*CagA* positivas), son más difíciles de erradicar, y podrían requerir de una duración más prolongada del tratamiento(60, 61).

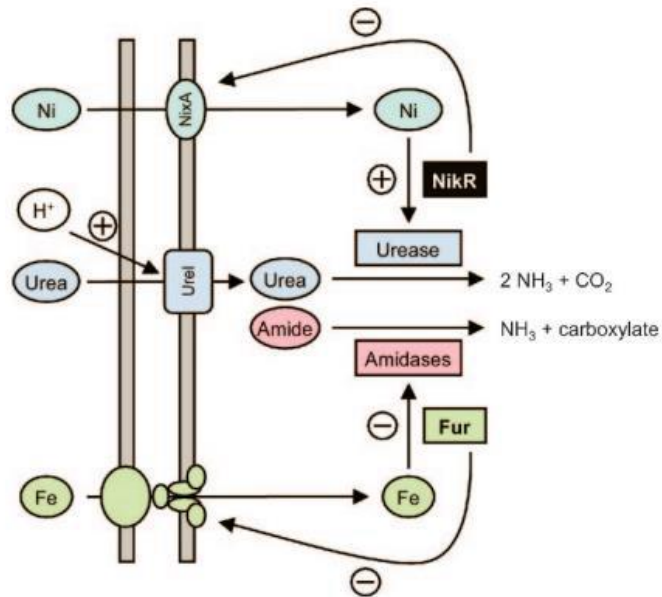


IMAGEN 02. Representación de los procesos involucrados de la enzima ureasa en la resistencia del *H.pylori* al ácido gástrico (The role of *Helicobacter Pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. AUMobley HLSOAliment Pharmacol Ther. 1996; 10 Suppl 1:57.)

3.2.1.4. El papel oxidativo del *Helicobacter Pylori*

Superóxido dismutasa y Catalasa

El *H. Pylori*, cuenta con un sistema oxidativo sofisticado, y entre ello debemos mencionar el papel importante que cumple las proteínas catalasa y Superóxido Dismutasa, ambas cumplen el mismo rol y contribuyen a la virulencia de esta bacteria, básicamente evitando la actividad fagocítica(62). La vulnerabilidad que tiene el *H. Pylori* es a los efectos tóxicos del oxígeno y el estrés oxidativo. La catalasa (KatA) la protege contra los efectos dañinos del peróxido de hidrógeno, el cual es una de las especies reactivas de oxígeno que son producidas durante los procesos inflamatorios donde se involucran principalmente los polimorfonucleares (PMNs)(63, 64). Esta proteína tiene la capacidad de evitar la fusión intracelular de los fagosomas con lisosomas, agregando que la supervivencia de *H. pylori* en los fagosomas de los macrófagos depende de la actividad de esta proteína(65). Investigaciones sugieren que la tasa protectora de la catalasa natural puede alcanzar un 80%, mientras que con catalasa recombinante puede alcanzar un 90%, basado en experimentos animales, lo que

indica que la catalasa podría ser un nuevo antígeno para la preparación de vacunas contra *H. pylori* (66).

Por otro lugar, la enzima Superóxido Dismutasa (SOD) se presenta en dos formas: superóxido dismutasa manganeso mitocondrial y superóxido dismutasa zinc / cobre citoplasmática y superóxido dismutasa manganeso mitocondrial(64). La inflamación a nivel del epitelio gástrico está acompañado de una elevada concentración y actividad del SOD manganeso en pacientes con patologías tumorales a nivel gástrico, por lo que *H. pylori* es considerado como el principal agente etiológico del cáncer gástrico(67). Actualmente se piensa que uno de los principales mecanismos de la carcinogénesis inducida por esta bacteria esta directamente relacionado con la lesión oxidativa acumulativa a nivel del ADN, esto se sustenta en múltiples reportes sobre la producción de 8-hidroxidesoxiguanosina, el principal producto oxidativo modificado del ADN, evidenciado en pacientes con neoplasias gástricas en niveles elevados(62, 68). Agregado a lo mencionado, la acumulación de productos reactivos del oxígeno y especies reactivas del nitrógeno (ERNs) inducen a mutaciones en el ADN, contribuyendo en cierta manera a la pérdida de expresión y función de los diversos genes supresores de neoplasia como el p53(69, 70). Además se ha demostrado y postulado que el estrés oxidativo inducido por esta bacteria conduce a una alteración en el recambio epitelial gástrico, descrito como una elevación en el índice de proliferación de células epiteliales y la muerte celular por apoptosis, en respuesta a esta infección(48). Los linfocitos T activados cumplen un papel crucial en la infección por *H. pylori*, es decir matan a las células epiteliales gástricas de forma directa, y la respuesta del huésped incrementa la expresión de los receptores para *H. pylori*, de tal manera que favorece la adhesión bacteriana y la inducción a la muerte celular por la bacteria. (67, 71).

3.2.1.5. Modo de transmisión de la infección

El principal reservorio del *H. pylori* lo constituye principalmente el estómago de los humanos y existe un común consenso acerca de la vía de entrada, la boca. Se ha comentado que, Barry Marshall ingirió voluntariamente la bacteria *H. pylori* en 1985 para demostrar y verificar que el microorganismo descubierto conjuntamente con Warren causaba daño gástrico(72, 73).

Vía fecal-oral

La transmisión por vía fecal-oral es posiblemente la más importante a nivel mundial, pudiendo actuar el agua y los alimentos contaminados por este microorganismo como transmisores de la infección(74). Se ha detectado ADN de *H. pylori* en aguas de consumo y algunos estudios epidemiológicos muestran asociación entre la infección y el tipo de agua empleada para consumo, así como con la ingesta de vegetales crudos regados con aguas no tratadas (75).

Vía gastro-oral

Se sabe que la infección aguda por *H. pylori* puede causar vómitos y aclorhidria, facilitando la diseminación y la supervivencia del microorganismo en un medio poco ácido(76).La ruta gastro-oral ha sido investigada hace algunos años en una población de cien niños y adolescentes con residencia en Italia, que habían sido remitidos para la realización de un estudio endoscópico. Se obtuvo que el 44% estaban infectados, cuando se preguntó a todos los participantes o a sus padres acerca de los diversos aspectos supuestamente relacionados con la infección, manifestaron la existencia de historia de vómitos en el caso índice y en sus familiares cercanos. En el estudio analítico del trabajo, se demostró una relación directa entre la infección por esta bacteria y la historia de vómitos de los familiares cercanos del caso, sugiriendo a los investigadores que actualmente esta ruta podría ser uno de los más frecuentes en los niños por encima de la feco-oral o la oro-oral(77).

Vía oro-oral

Estudios afirman que esta ruta se ha demostrado gracias al aislamiento mediante cultivo de la cepa *H. pylori* de muestras de saliva y placa dental, genéticamente similares a *H. pylori* de origen gástrico(78). Además se ha sugerido que la presencia de esta bacteria no solo coloniza la boca de manera permanente, sino también de forma esporádica, probablemente debido a la asociación con episodios de reflujo gastroesofágico en pacientes infectados (79).

3.2.1.6. Factores epidemiológicos asociados a la infección

Existen diversos factores que se han relacionado con el riesgo de adquirir la infección por *H. pylori*, muchos estudios concluyen en líneas generales que la prevalencia aumenta con la edad, debido a que se adquiere mayoritariamente en la infancia, con un bajo nivel socioeconómico y a la pertenencia a determinados grupos étnicos y áreas geográficas(45, 80, 81). Es importante mencionar que la existencia de déficits metodológicos en los estudios sobre el *H. pylori* nos podrían conllevar a contradicciones en sus conclusiones, y es que muy pocos estudios se han diseñado con la finalidad de analizar la relación del microorganismo con uno o más factores de riesgo.

Sexo

Algunas de las patologías asociadas a la infección por *H. pylori*, como la enfermedad ulcero-péptica y el adenocarcinoma gástrico, se manifiestan con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, por lo que podría esperarse que la infección fuese también más prevalente en hombres(80). Sin embargo, en una gran mayoría de los estudios efectuados en adultos, niños o en ambas, no se aprecian diferencias significativas en las tasas de infección entre individuos de ambos sexos, aunque en algunos sí que hay diferencias(82). En un estudio realizado hace más de 15 años, se concluyó que también el sexo masculino aparece como factor de riesgo en el análisis multivariante. En este último trabajo se postula que probablemente las mujeres hayan erradicado la infección por el uso continuo de antibióticos con mayor frecuencia que los varones, por el mismo hecho de ser más propensas a padecer ciertas infecciones de tipo genitourinarias(83).

Grupo sanguíneo

Antes del descubrimiento del *H. pylori*, se había planteado que la enfermedad ulcero-péptica era más prevalente en personas con el grupo sanguíneo O, luego del descubrimiento del papel patogénico del microorganismo en esta enfermedad, se podría suponer que los individuos con el mencionado grupo sanguíneo fuesen más susceptibles a la infección, y ello explicase el vínculo descrito. Sin embargo, la atractiva hipótesis planteada no se ha

demostrado como cierta, al no haberse encontrado asociación entre la infección y los grupos sanguíneos ABO en la mayoría de los trabajos publicados(84-86).

Nivel socioeconómico

Existen notables diferencias entre las prevalencias globales encontradas en países en vías de desarrollo y países desarrollados, y en general para cualquier país, la prevalencia es significativamente mayor en los individuos de estratos sociales inferiores, que además de una menor renta familiar suelen compartir características como pertenecer a una familia numerosa, ocupar viviendas de reducidas dimensiones, compartir cama o habitación y emplear una higiene deficiente doméstica y personal(87-90)

Dieta

Estudios han evaluado el posible papel que juega el consumo de productos derivados de la carne con la infección por *H. pylori*, y para ello en un trabajo se estudió la seroprevalencia en un grupo de individuos Adventistas del Séptimo Día, vegetarianos estrictos y no consumidores de alcohol ni cafeína, y la compararon con individuos de la misma zona geográfica no pertenecientes a este grupo, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos analizados(44). El consumo de café parece también vinculado a la infección. En un estudio efectuado por Brenner (91) se encontró una relación directa entre la ingesta de más de tres tazas de café al día y la infección, y en el de Parsonnetla la seroconversión fue 4,6 veces mayor entre los consumidores habituales de bebidas con cafeína(92). Un estudio llevado a cabo en Chile se evidenció una relación positiva entre la infección por *H. pylori* y el consumo de vegetales no cocidos, lo que podría deberse a que éstos fueron contaminados con aguas conteniendo la bacteria, si bien sólo un 38% de los consumidores de tales vegetales padecían la infección, lo que sugiere que otros factores podrían ser necesarios para su adquisición(44).

Tabaco y alcohol

En términos generales la evidencia indica que la prevalencia de la infección por *H. pylori* es similar en fumadores y en no fumadores(93), aunque en algunas ocasiones sí se ha alcanzado una diferencia significativa, con predominio en fumadores e incluso en ex

fumadores. En cuanto al consumo de alcohol ocurre prácticamente lo mismo, no se ha encontrado una asociación, existiendo igualmente excepciones(91, 94, 95).

***Helicobacter Pylori* y su relación con las enfermedades humanas**

El descubrimiento de *H. pylori* ha sido considerado como una revolución en el área de la gastroenterología. En el corto período de tiempo transcurrido desde su aislamiento y descubrimiento, ha existido un avance experimentado en el conocimiento de la biología y la fisiopatología de la bacteria de forma considerable, habiéndose demostrado que constituye la principal causa de la gastritis crónica y además como un factor necesario para el desarrollo de otras enfermedades digestivas(96). En la publicación en que dieron a conocer su descubrimiento, Warren y Marshall en 1983 establecían su frecuente asociación con la gastritis crónica, además apuntaban hacia su posible patogenicidad y relación con enfermedades asociadas a la gastritis, úlcera péptica y el cáncer gástrico(29). En casi la totalidad de los infectados se desarrolla una gastritis crónica, que generalmente no se acompaña de síntomas, y solamente en una pequeña proporción de los mismos aparecerán enfermedades como la úlcera péptica, el adenocarcinoma gástrico o el linfoma gástrico(97). Posiblemente, además de la infección como factor iniciador de la inflamación en la mucosa gástrica, y de la presencia de diversos factores de virulencia del microorganismo, sean necesarios la participación de factores del hospedador y/o del ambiente, de manera que como resultado de su interacción puedan surgir múltiples manifestaciones clínicas (98).

3.2.1.7. Enfermedades Gastrointestinales

Úlcera péptica y Gastritis

La infección por *H. pylori* constituye la principal etiología de la gastritis de curso crónico en la actualidad, además la enfermedad ulcero-péptica esta relacionada con esta bacteria en mas del 70% de los individuos portadores de *H. pylori*; es decir que una persona infectada tiene 15 veces mayor probabilidad de presentar una enfermedad ulcera péptica en algún momento de su vida(99-101). Estudios realizados hasta el momento muestran que la gran mayoría de sujetos con el diagnostico de enfermedad ulcero-péptica están infectados con cepas de *H. pylori* portadoras de material genético como el gen cagA, el cual está

estrechamente relacionado con el desarrollo e inicio de una elevada actividad inflamatoria a nivel gástrico y con las sintomatologías más graves(48, 51). La erradicación de la bacteria ocasiona y favorece la curación de la úlcera péptica y una relativa disminución de las recidivas a largo plazo(99).

Cáncer Gástrico

H. pylori constituye la principal causa de gastritis crónica, condición que suele llevar a la atrofia gástrica, metaplasia, displasia y finalmente cáncer(60). Actualmente, las neoplasias son consideradas como una de las principales causas de mortalidad en el mundo; además en el Perú, el cáncer gástrico es considerado como una de las patologías más agresivas y frecuentes, representando el 14,7% de las causas de mortalidad por cáncer en la población masculina (sólo detrás del cáncer de próstata) y 13,4% en mujeres; de tal manera que se observó una mayor tasa de mortalidad en regiones de la Sierra, como las ciudades de Huánuco, Pasco y Cusco (102). Diversos trabajos han demostrado que una persona tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico cuando se encuentra infectada con dicha bacteria(101, 103). La gran mayoría de individuos portadores de esta infección no desarrollan lesiones preneoplásicas a nivel gástrico, esto puede ser debido a la interacción de diversas características en las cepas de *H. pylori* (virulentas, no virulentas), genotipo del huésped y la exposición a múltiples factores ambientales como el humo del tabaco, dieta rica en sal, etc... (104, 105).

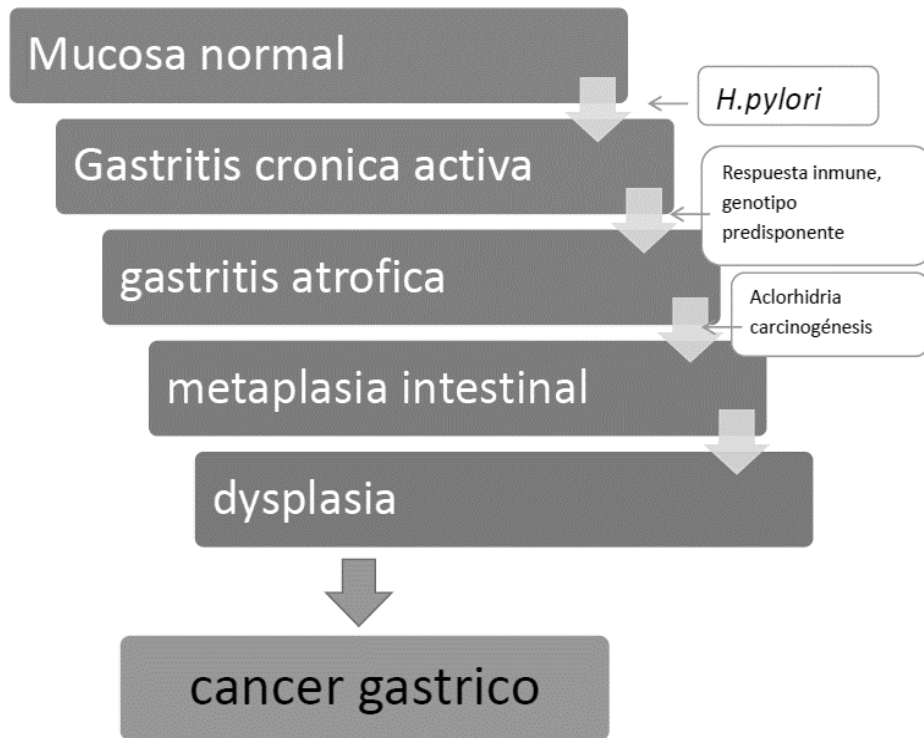


IMAGEN 03. Modelo carcinogénico que representa el rol de *H. Pylori* Gástrica propuesto por Correa y cols.

Linfoma no Hodking de células B (MALT)

La asociación etiológica entre la infección por *H. pylori* y el linfoma MALT fue inicialmente estudiada por Wotherspoon en 1991(106). Esta neoplasia linfoide representa estadísticamente menos del 20% del total de linfomas no hodgking y más del 50% de los linfomas gástricos primarios(107). Estudios actuales han demostrado que aproximadamente el 62% de los pacientes con esta neoplasia de bajo grado tienen una remisión completa después de primer año de tratamiento para la erradicación del *H. pylori*, partiendo de esa premisa se planteo que la erradicación de esta bacteria es el tratamiento de primera elección en pacientes infectados y además asociados al linfoma MALT gástrico de bajo grado estadio (108, 109).

Dispepsia Funcional

Los expertos quienes plantearon los criterios de ROMA III han definido a la dispepsia no ulcerosa o disfuncional como la presencia de síntomas originados en la región gástrica y

duodenal en ausencia de alguna enfermedad sistémica, orgánica o metabólica que pueda causarlos(110). Alrededor del 40% de los pacientes a quienes se les realiza un estudio endoscópico superior en presencia de síntomas compatibles con la dispepsia presentan enfermedad úlcero-péptica, reflujo gastroesofágico o malignidad; el porcentaje restante se logra clasificar entonces como Dispepsia Funcional(111). La Dispepsia Funcional es considerada en la actualidad como una patología común pero sin ninguna terapia totalmente efectiva para el alivio de los síntomas(112). En el año 2008, una revisión en la base de datos de Cochrane sobre la erradicación del *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional, concluyo que se tiene bajo efecto significativo en la mejora de los síntomas de la dispepsia(113).

Reflujo Gastroesofágico

La relación entre *H. pylori* y la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico continua siendo motivo de controversia, la gran mayoría de pacientes infectados presentan una baja incidencia de Reflujo gastroesofágico(114). Por otro lado la eliminación del *H. pylori* no ha demostrado presentar alguna alteración en la naturaleza del reflujo gastroesofágico; es decir que su presencia no conllevaría a una mejora o empeoramiento sintomatología por esta patología cuando el paciente se encuentra en tratamiento con inhibidores de bomba de protones(115, 116). La evidencia reconoce que no existe recomendación alguna que indique el diagnóstico rutinario del *H. pylori* en pacientes con Reflujo gastroesofágico a menos que exista historia de tratamiento prolongado con inhibidores de bomba de protones; sin embargo la evidencia actual indica que esta bacteria no juega ningún papel en los mecanismos patógenos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y que su erradicación no conlleva a un empeoramiento de la enfermedad(114, 117)

3.2.1.8. Enfermedades Extra-gastrointestinales

Se ha comprobado la relación de la infección por *H. pylori* con patologías hematológicas como es el caso de la anemia por deficiencia de hierro y la Purpura Trombocitopénica Idiopática(118, 119). Por lo tanto estos estudios recomiendan en primer lugar la identificación y erradicación del *H. pylori*, con la finalidad de mejorar la calidad de vida en estos pacientes. Actualmente, la sola presencia del *H. pylori* en el hospedero se ha

relacionado con un sin número de patologías que van desde el sistema cardiovascular hasta el ámbito cognitivo (120-122)

3.2.1.9. Métodos de diagnóstico de la infección por *Helicobacter Pylori*

Las técnicas diagnósticas empleadas por Warren y Marshall en 1983 para identificar el *H. pylori* (tinción de muestras de biopsia gástrica y el cultivo), siguen aún vigentes, pero además se han desarrollado otros métodos para el diagnóstico, no existiendo ninguno totalmente perfecto que identifique sin error a los infectados y a los no infectados(29). A pesar de esta limitación, es importante mencionar que la alta especificidad y sensibilidad obtenida con la mayoría de las técnicas diagnósticas, los ha convertido en herramientas de gran eficacia en la práctica clínica del día a día. La importancia de conocer las ventajas y desventajas que ofrecen todos los métodos para que cuando precisemos conocer si un sujeto está o no infectado, podamos elegir la mejor opción. Estos métodos se han clasificado clásicamente en invasivos o directos y no invasivos o indirectos, terminología hasta la actualidad aún sigue vigente.

TABLA 02. PRINCIPALES MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *H. Pylori*

MÉTODOS DIRECTOS	MÉTODOS INDIRECTOS
Prueba rápida de la ureasa Histología/tinción Gram Cultivo microbiológico Técnicas de biología molecular	Prueba del aliento con urea carbono 13 ó 14 Técnicas inmunológicas: serología y detección de antígenos en heces

3.2.1.9.1. Pruebas Invasivas

Test rápido de la ureasa

La sencillez, rapidez y bajo costo son características que hacen de esta prueba una técnica de elección para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* en aquellos pacientes que se someten a endoscopia(123). El test rápido de la ureasa es una prueba

diagnostica que identifica la actividad enzimática de la ureasa en una mínima muestra de mucosa gástrica, esta prueba es universalmente utilizada con la finalidad de identificar la presencia de esta bacteria. Si la muestra gástrica estudiada está infectada por *H. pylori*, la ureasa metaboliza la urea para convertirla en amonio y en anhídrido carbónico, esta reacción es de característica alcalina, por lo tanto el cambio de pH modifica el color del indicador de este test(124). Los resultados falsos positivos, son poco frecuentes y pueden presentarse en pacientes con intensa aclorhidria por sobrecrecimiento de microorganismos productores de ureasa (*Proteus*, *Klebsiella*) o además que la biopsia contenga sangre o bilis(125). También pueden existir falsos negativos si el número de bacterias en la biopsia es escaso, o pacientes tratados con un inhibidor de bomba de protones o antibióticos. Se ha sugerido que la sensibilidad puede aumentar si se toma 2 biopsias gástricas en vez de una, siendo esto importante en el diagnóstico de pacientes con atrofia y metaplasia intestinal severa(126)

Histología

Este método diagnóstico ha sido considerado por algunos como el estándar de oro para la detección de la infección por *H. pylori*(127). Entre sus ventajas destaca su gran sensibilidad y especificidad los cuales se encuentran superiores al 95% permitiendo evidenciar los cambios patológicos asociados con la infección por esta bacteria como inflamación, atrofia, metaplasia intestinal y malignidad. Sin embargo, es importante mencionar que esta prueba esta sujeta a factores tanto intrínsecos como extrínsecos como el sitio de estudio, número y tamaño de la muestra gástrica, técnica de tinción y el grado de experiencia del patólogo(128). Entre las recomendaciones actuales con respecto a este estudio, se centra en la obtención de muestras gástricas de dos sitios diferentes: cuerpo y antro gástrico, se ha demostrado que la obtención de muestras del cuerpo gástrico a la obtención de biopsias del antro incrementaba la detección de *H. pylori* hasta en un 10% comparado con solamente la obtención de biopsias del antro gástrico. Además la sensibilidad del estudio patológico también se ve afectada por el uso de medicamentos como antibióticos, bismuto e inhibidores de bomba de protones(129).

Cultivo

Este método diagnóstico es altamente específico para la identificación de infección activa por *H. pylori*(130). Para llevar a cabo esta prueba se hacen uso de diversos medios

de cultivo como Skirrow, agar Mueller–Hinton, agar infusión cerebro-corazón o agar Wilkins Chalgren(131). Es considerada una técnica atractiva ya que no solo detecta la bacteria sino además permite la caracterización de la sensibilidad antimicrobiana. Esta prueba tiene un costo elevado, es de larga duración y se necesita de un equipo experimentado, por lo tanto muchas veces no se encuentra disponible.

3.2.1.9.2. Pruebas No Invasivas

El estudio endoscópico es un procedimiento médico muy costoso, poco tolerable y que conlleva a cierto riesgo de complicaciones para el paciente; motivo por el cual se han propuesto nuevos métodos diagnósticos de tipo no endoscópico para la detección de *H. pylori*. Los métodos no invasivos son considerados en la actualidad como la mejor opción cuando se trata de monitorizar y controlar la erradicación de la bacteria después de haber recibido la terapia erradicadora, excluyendo de tal manera a los pacientes con la enfermedad úlcero-péptica complicada los cuales requieren un control con endoscopia periódico(4). En la actualidad se hacen uso de 3 métodos diagnósticos no endoscópicos con la finalidad de detectar la infección: serología que identifica la reacción inmunológica, la prueba de ureasa en aliento y la prueba de antígeno en heces.

Test de Urea espirada

Identifica la actividad enzimática de la ureasa producida por el *H. pylori*. Esta enzima metaboliza a la urea generando compuestos de CO₂ y amonio. El CO₂ se difunde a través del epitelio gástrico a la circulación general, pasando a la circulación venosa capilar y además se difunde a través de los capilares hacia el sistema alveolar, para ser finalmente espirado en el aliento o respiración. En esta prueba se hace uso de metabolitos a base de carbono marcado (13C, 14C), este CO₂ puede ser identificado en muestras de aire espiradas por el paciente durante la prueba. Por sus características radioactivas, se recomienda evitar su uso en niños y mujeres gestantes. La especificidad y sensibilidad se encuentran alrededor del 95% (132).

Serología

La infección por el *H. pylori* fomenta una reacción inmunitaria humoral que persiste como efecto a la exposición permanente a esta bacteria. En las fases iniciales de la infección se sintetizan inmunoglobulinas M, quienes desaparecen posteriormente. Debido a que los títulos de anticuerpos se mantienen durante muchos años, esta prueba no se puede usar para distinguir entre una infección pasada y otra activa. Es importante mencionar que los títulos elevados de anticuerpos no presentan correlación alguna con la gravedad de la enfermedad ni con la respuesta al tratamiento; sin embargo, son útiles para demostrar la exposición a las bacterias, tanto para estudios epidemiológicos como para evaluación inicial de un paciente sintomático. Se ha probado en estudios, que la sensibilidad y la especificidad de este método varía entre el 70% al 90% (7).

Detección del antígeno en heces

Este método identifica la presencia de antígenos del *H. pylori* en los restos fecales de los pacientes infectados haciendo uso de técnicas inmunológicas de inmunoensayo enzimático. Este proceso es llevado a cabo en un laboratorio haciendo uso de anticuerpos monoclonal y policlonales. La sensibilidad y especificidad de esta prueba se encuentran alrededor del 92%, y esto se vio reflejado en una revisión bibliográfica de 89 estudios evaluando la prueba de antígeno en heces, obteniendo valores de sensibilidad y especificidad entre el 91% y 93% respectivamente(133).

TABLA 03. PRINCIPALES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA H.PYLORI

METODO DIAGNOSTICO	SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD	APLICACIÓN CLÍNICA
INVASIVOS		
HISTOLOGÍA	>95%->95%	“Gold estándar”
CULTIVO DE BIOPSIA	>95%->95%	“Gold estándar alternativo”
PRUEBA RAPIDA DE LA UREASA	>90%->87%	Costo-efectivo Prueba rápida
NO INVASIVOS		
PRUEBA DE ALIENTO DE LA UREA	>95%->93%	“Gold estándar alternativo”
ANTÍGENO EN HECES	>90%->91%	Uso científico
SEROLOGÍA	>80%->90%	Uso epidemiológico

3.2.1.10. Tratamientos erradicadores del *Helicobacter Pylori*

El H.pylori es una de las infecciones más importantes a nivel mundial, debido a las diversas patologías relacionadas a predominio las de tipo gastrointestinales como la gastritis crónica, ulcera péptica, cáncer gástrico, linfoma extranodales y en algunos pacientes anemias por deficiencia de hierro. Por estas mismas razones se ha vuelto sumamente importante la erradicación completa para disminuir su prevalencia a nivel mundial.

3.2.1.10.1. Principios de la terapia antimicrobiana para *H.Pylori*

Volumen y ph gástrico

Como principal factor en el tratamiento adecuado, esta la capa de moco que protege la mucosa gástrica, es delgada, viscosa y además limita la penetración de los antibióticos a la mucosa y epitelio gástrico en donde se encuentra este microorganismo, por esa razón se ha sumado a la terapia antibiótica el uso de los inhibidores de bomba de protones, quienes aumentan la carga antibiótica a través del moco gástrico. Además los inhibidores de bomba de protones disminuyen el volumen del jugo gástrico y des esta manera aumenta la concentración del antibiótico en la cámara gástrica(130).

Adherencia al tratamiento

Estudios recientes han demostrado la presencia de elevadas tasas de resistencia hacia los antibióticos por lo que la adherencia estricta al tratamiento es sumamente importante para una erradicación exitosa(134). En las terapias para la erradicación del *H. Pylori* existen varios obstáculos como:

- El reporte de que aproximadamente el 50% de los casos existe efectos secundarios.
- El régimen de las terapias pueden ser complicadas y conllevan una atención meticulosa, como es el caso de la terapia cuádruple la cual requiere la ingestión de 4 medicamentos por al menos 4 veces al día.
- La terapia secuencial que puede causar cierto grado de confusión al momento del cambio por la segunda terapia al quinto día aproximadamente.
- En países con alta prevalencia ocurre un 80% de recurrencia en pacientes tratados debido a un control post-erradicacion.
- El fracaso del tratamiento inicial produce una alta resistencia y el uso de terapias de rescate más prolongadas.

Resistencia a Antibióticos

Desde hace muchos años, el uso indiscriminado de los antibióticos ha ocasionado un aumento de las tasas de resistencia de la *H. Pylori*, conllevando a una falla de la terapia, tal es el caso de la claritromicina que se estima su resistencia por su amplio uso en el tratamiento de infecciones respiratorias altas(135). Existen estudios que ponen en manifiesto las elevadas tasas de resistencia a nivel mundial de los diversos antibióticos utilizados en los esquemas terapéuticos contra el *H. Pylori*, como es el caso de la claritromicina de un 17.2%, un 26.7% al metronidazol, un 11.2% a la amoxicilina y un 16.2 a la levofloxacina(136). En estudios microbiológicos se encontró que esta bacteria tiene la capacidad de desarrollar bombas de flujo para la claritromicina, en donde transporta el antibiótico hacia afuera y de esa manera inhibe su efecto(9). En un meta-análisis se manifiesta que existe una disminución de las tasas de erradicación del *H. Pylori* hasta niveles por debajo del 60% con el uso de la terapia convencional en regiones con alta resistencia antibiótica, además se menciona que no debería de ser utilizado en dichas regiones(137). Además de los factores ya mencionados que intervienen con la resistencia bacteriana, existen factores ligados al huésped que suman a este desenlace como la obesidad, tabaquismo y la reinfección por reservorios contaminados(134).

3.2.1.10.2. Tratamientos para erradicación de *H.pylori*

Triple terapia convencional o estándar

Esta terapia consiste de un régimen antibiótico de 2 semanas aproximadamente en el cual se administra; un inhibidor de bomba de protones, amoxicilina 1g y claritromicina 500mg todos en una frecuencia de dos veces al día. Es la terapia más ampliamente usada a nivel mundial, pero estudios recientes han demostrado altas tasa de fracaso con este tratamiento(138). Los diversos consensos mundiales al igual que el de Maastricht recomiendan el abandono del uso de la terapia standard en regiones con una prevalencia mayor al 20% de resistencia hacia claritromicina(39). Estudios realizados en Latino América han puesto en manifiesto la evidencia de hallazgos sorprendentes por la presencia de elevadas tasas de éxito comparado con otras regiones en el uso de la terapia estándar, logrando un 82.2% de eficacia con esta terapia(139).

La terapia cuádruple sin bismuto

Este esquema terapéutico hace referencia al uso de la terapia estándar asociada a nitroimidazoles (tinidazol o metronidazol), a esta terapia también se la reconoce como la concomitante por el motivo que hace uso de todos los medicamentos posibles para la erradicación, esta alternativa de tratamiento se desarrolló con la finalidad de su uso en los países en los cuales no se tiene el acceso al bismuto(140). Un estudio realizado sobre esta terapia se reportó una tasa de erradicación del 90% comparado con un 78% con la terapia convencional(141). Como todo tratamiento también presenta ciertas desventajas, como es un buen tratamiento de segunda línea se prefiere dejar solo en el caso que no hubiese éxito con la terapia convencional, además dado el caso que si la terapia cuádruple fracasa los esquemas de rescate son muy limitadas dado el hecho que ya se utilizaron varios antibióticos con diferentes mecanismos de acción(140).

Terapia cuádruple con bismuto

En las guías del Maastricht y en el segundo Consenso de Asia-Pacífico, se recomienda el uso de la terapia cuádruple con bismuto como tratamiento alternativo de primera línea al régimen convencional(39, 142). Estudios que buscaron comparar la terapia estándar frente a la cuádruple, se obtuvieron hallazgos significativos y alentadores a favor de la segunda (93% vs 70%)(143)

Terapia Secuencial

Este esquema terapéutico es relativamente nuevo el cual ha demostrado hasta el momento excelentes resultados desde su aprobación para la erradicación de H.Pylori. Se caracteriza por que tiene una duración de 10 días y consiste en la administración de IBP y amoxicilina 1g ambos dos veces al día por 5 días, seguido por la continuación de los IBP y se reemplaza la amoxicilina por claritromicina 500mg y tinidazole 500mg dos veces al día por los siguientes 5 días(144). Existen diversos estudios en donde se evaluaron la terapia convencional vs la secuencial, la tasa de erradicación de esta última fue del 91% y de la primera de un 75.7%(144, 145). Los estudios realizados con estas alternativas terapéuticas concluyen que la terapia secuencial manifiesta su elevado potencial para reemplazar a la

terapia convencional en regiones donde existe moderada resistencia a la claritromicina (139, 146).

TABLA 04. OPCIONES TERAPEUTICAS PARA ERRADICAR <i>H. PYLORI</i>.
<p><u>Terapia triple clásica:</u> 7 a 10 días</p> <p>Subsalicilato de bismuto, tetraciclina 500 mg (3v/día), metronidazol 500 mg (3v/día)</p>
<p><u>Terapia triple estándar:</u> 7 a 14 días</p> <p>IBP dos veces al día, amoxicilina 1g (2v/día), claritromicina 500 mg (2v/día) o metronidazol 500 mg (3v/día)</p> <p>Eficacia actual (en donde se le ha estudiado): 57 a 73% (7 días), 67 a 79% (14 días)</p> <p>Inconvenientes: no utilizarla en áreas con resistencia a claritromicina >20% y/o metronidazol >40%</p>
<p><u>Terapia cuádruple:</u> 7-10 días</p> <p>IBP dos veces al día + terapia triple clásica</p> <p>Eficacia: 7-10 días: 74%</p> <p>Inconvenientes: múltiples tabletas, menor adherencia</p>
<p><u>Terapia cuádruple en una sola cápsula:</u> 10 días</p> <p>Una cápsula con bismuto biscalcitrato+metronidazol+tetraciclina más IBP dos veces al día</p> <p>Eficacia: USA 87% Europa 93%</p> <p>Inconvenientes: no está comercializada</p>
<p><u>Terapia secuencial:</u> 10 días.</p> <p>IBP dos veces al día 10 días, Amoxicilina 1g (2v/día) primeros cinco días</p> <p>Claritromicina 500 mg (2v/día) + tinidazol 500 mg (2V/día): últimos cinco días</p> <p>Eficacia: 80-93%</p> <p>Inconvenientes: resistencia dual (claritromicina/metronidazol)</p>
<p><u>Terapias concomitantes (terapias cuádruples sin bismuto):</u> 7 a 14 días</p> <p>IBP (2v/día), amoxicilina 1g (2v/día), claritromicina 500 mg (2v/día) y tinidazol 500 mg (2v/día) o metronidazol 500 mg (2v/día)</p> <p>Eficacia: 91,7%</p>
<p><u>Triples terapias con levofloxacin:</u> 7 a 10 días</p> <p>IBP (2v/día), amoxicilina 1g (2v/día), levofloxacin 500 mg (1 a 2v/día) o 250 mg (2v/día)</p> <p>Eficacia: 84 a 96%, promedio 90%</p>

Alérgicos a penicilina

Levofloxacin 500 mg dos veces al día 7 días, Claritromicina 500 mg dos veces al día 7 días, IBP dos veces al día 7 días

Eficacia: 87%

Clarithromicina 500 mg dos veces al día , Metronidazol 500 mg tres veces al día
IBP dos veces al día

Inconvenientes: alta resistencias a claritromicina y metronidazol.

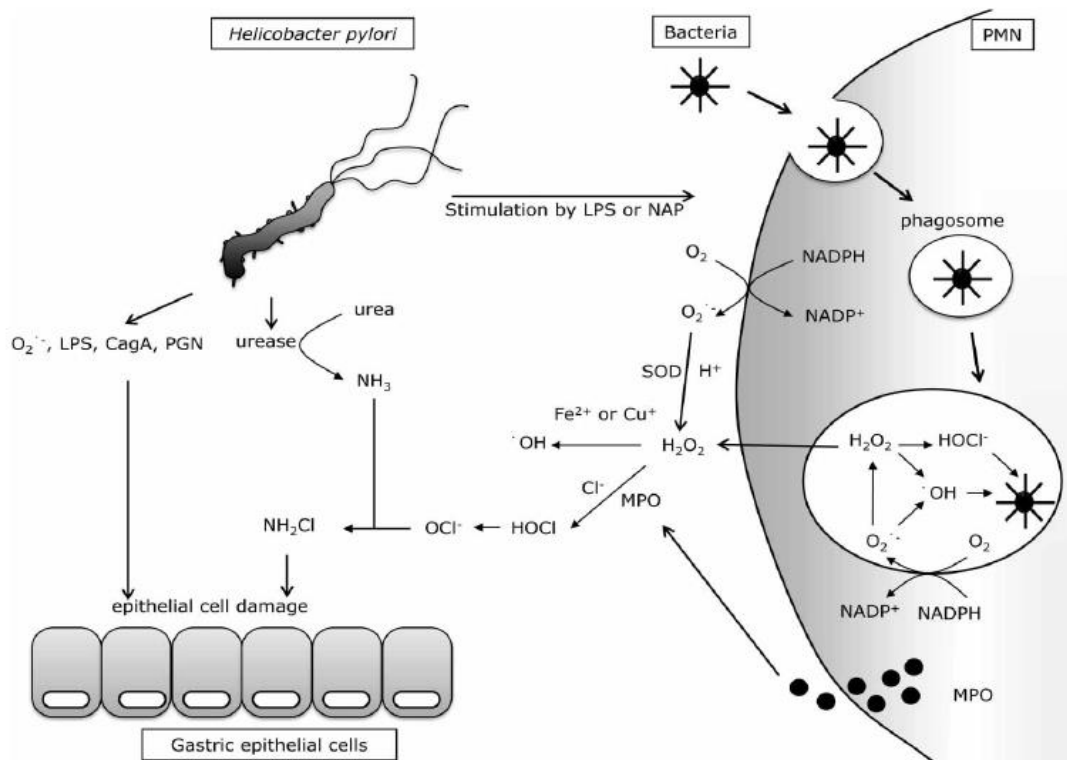


IMAGEN 04. Estrés oxidativo en el estomago inducido por *Helicobacter Pylori*, obtenida de Handa, Naito, y yoshikawa (2011)

3.2.2. Vitaminas

Son un grupo de compuestos orgánicos muy necesarios en ínfimas cantidades para una serie de funciones biológicas y/o bioquímicas que de forma general, no se pueden producir ni sintetizar en el cuerpo humano y que en consecuencia se deben ingerir en la dieta.

3.2.2.1. Vitamina C

La vitamina C es catalogado como un antioxidante de tipo hidrosoluble, con un elevado poder reductor, ya que actúa como un cofactor para diversas enzimas relacionadas con la biosíntesis del carnitina, colágeno y algunos neurotransmisores. Además este puede interactuar con un sin número de sustancias reactivas del oxígeno y de nitrógeno en medios muy acuosos. Este compuesto se considerado como esencial, ya que es imposible su síntesis por los humanos, además de primates, cobayas y entre otras especies como peces, etc.... Los que no la pueden sintetizar es debido a que carecen de la enzima que logra catalizar la etapa final de la oxidación; por lo tanto, estos organismos deben ingerir o adquirir la vitamina C a través de su alimentación diaria(147). Esta vitamina ha sido objeto de múltiples investigaciones científicas; se ha considerado su participación en la prevención y hasta la curación de patologías como el escorbuto, y actualmente se la relaciona con otras enfermedades como el cáncer, la aterosclerosis, enfermedades inmunológicas, etc.

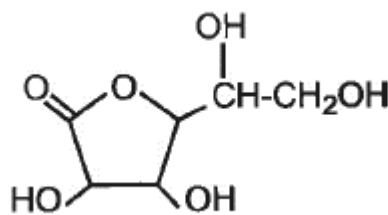


IMAGEN 05. Estructura química del ácido ascórbico

(Copiado de Ramírez Tortosa María del Carmen, Quiles Morales José Luis .2005.
“*Tratado de nutrición*”)

3.2.2.1.1. Propiedades y funciones fisiológicas de la vitamina C

Las funciones biológicas de este compuesto se basan en su gran capacidad reductora en un sin número de reacciones bioquímicas, gracias a su poder reductor, también puede reducir especies reactivas del oxígeno. La principal función de este compuesto es la de cofactor de una serie de reacciones que necesitan cobre o hierro reducido y como antioxidante hidrosoluble que actúa intra y extracelularmente(148). Existen muchas patologías que cursan con un elevado estrés oxidativo, tal es el caso de la enfermedad cardiovascular debido al papel importante que tiene la oxidación de las LDL en el desarrollo de la aterosclerosis. Esta propiedad antioxidante de la vitamina C se debe a la capacidad de retener los productos reactivos de oxígeno y del nitrógeno protegiendo a las LDL de su ataque. Por lo tanto, en la mayoría de los ensayos in vivo se demuestra claramente que esta vitamina tiene una gran función antioxidante(149, 150). Sin embargo, existe controversia en la literatura sobre el efecto de la suplementación y su efecto inhibitorio de la peroxidación lipídica, especialmente en lo que atañe a las LDL(151).

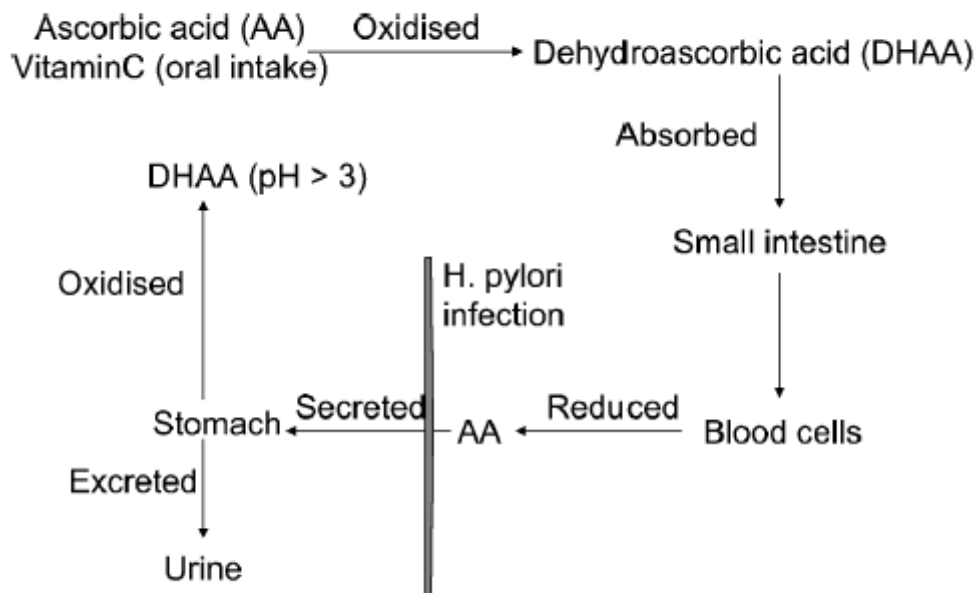
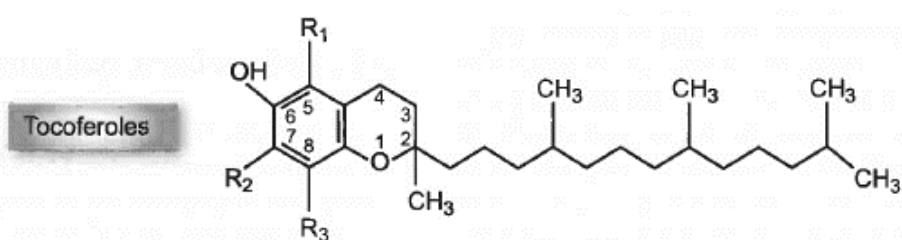


IMAGEN 06. Ruta del ácido ascórbico después de la ingesta oral
Copiado de “the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases” 2002,
CMI, 8, 438–441

Algunos estudios reflejan la capacidad antioxidante de esta vitamina en los leucocitos, en los que se genera gran cantidad de radicales libres durante la fagocitosis y la activación de los neutrófilos como consecuencia de procesos inflamatorios e infecciosos(152). La vitamina C es transportada dentro de los neutrófilos, plaquetas y linfocitos por un transportador dependiente de ATP, consiguiendo, respectivamente, niveles en su interior 30,40 u 80 veces superiores a los hallados en plasma(149).

3.2.2.2. Vitamina E

La vitamina E es un compuesto que es absorbida en la porción media del intestino delgado en presencia de sales biliares y lipasa pancreática; la absorción depende de la capacidad del individuo para absorber la grasa. Se absorbe aproximadamente el 50% de una ingesta diaria normal (5-15 mg/día)(153). La vitamina E es transportada y distribuida por las lipoproteínas plasmáticas de forma paralela a la de los lípidos totales, después de su absorción intestinal es incorporada a los quilomicrones los cuales son transportados por vía linfática a la circulación sistémica. Parte de los tocoferoles transportados en los quilomicrones son identificados por los tejidos extrahepáticos y los remanentes de estos transportan el resto de los tocoferoles al hígado. Aquí, mediante la acción de la proteína que transfiere el α -tocoferol, la mayor parte es incorporada a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) nacientes, mientras que el exceso de α -tocoferol más las otras formas de vitamina E son secretadas en la bilis(154).



R ₁	R ₂	R ₂	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	α -tocoferol
CH ₃	H	CH ₃	β -tocoferol
H	CH ₃	CH ₃	γ -tocoferol
H	H	CH ₃	δ -tocoferol

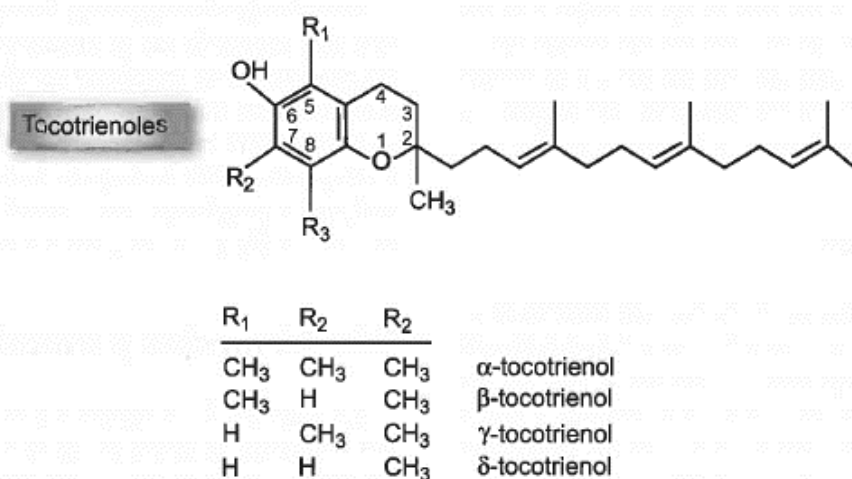


IMAGEN 07. Estructuras homólogas al tocoferol
 (Copiado de Ramírez Tortosa María del Carmen, Quiles Morales José Luis .2005. “*Tratado de nutrición*”)

La vitamina E se almacena en su mayor parte en el tejido adiposo y en el hígado, y es eliminada principalmente por la bilis, siendo excretado el resto por la orina. En la actualidad existe una gran información sobre la acción, efectos y metabolismo de la vitamina E, quedan todavía cuestiones por aclarar, de las que una de las más importantes es la interacción con otros antioxidantes, que puede explicar cómo alimentos que contienen pequeñas cantidades de vitamina E proporcionan mayores beneficios que grandes dosis aisladas de vitamina E(154).

3.2.2.2.1. Propiedades y funciones fisiológicas de la vitamina E

La vitamina E es considerado como un antioxidante muy efectivo en la protección de los ácidos grasos insaturados y otras sustancias fácilmente oxidables. Esta función de protección se ejerce tanto in vitro (sobre las grasas, aceites y emulsiones grasas alimenticias) como in vivo (protegiendo los lípidos de las membranas y las lipoproteínas). Además, los tocoferoles actúan en el organismo estabilizando otras vitaminas, en particular la vitamina A así como hormonas y enzimas(153). La vitamina E es capaz de proteger al organismo frente al estrés oxidativo celular que son producidos por algunas sustancias y situaciones en distintos órganos y tejidos, recientemente se ha demostrado que su administración en conjunto de la vitamina E y el cadmio lograrían controlar la peroxidación lipídica provocada

por el cadmio y además protegería tanto al hígado como al riñón de la toxicidad que provoca su administración en ratas(155). El a-tocoferol actúa como un potente antioxidante lipofílico y supresor del daño oxidativo en membranas biológicas, lipoproteínas y tejidos, mediante la eliminación de radicales libres, tales como el oxígeno singlete, el radical superóxido y el radical hidroxilo(148). El mecanismo antioxidante de los tocoferoles está directamente proporcional a las necesidades y niveles de agentes oxidantes, fundamentalmente los radicales libres de oxígeno, el nivel de grasa poliinsaturada en la alimentación y de la presencia de otros antioxidantes, como la vitamina C, la ceruloplasmina y el glutatión peroxidasa (156).

3.2.3. Definición de términos

1. **Úlcera péptica:** Excavación con pérdida de sustancia de la mucosa gástrica o duodenal.
2. **Linfoma tipo MALT:** Es considerado como un tipo de linfoma maligno no Hodgkin, que afecta a los linfocitos tipo B y que se desarrolla a expensas del tejido linfoide asociado a las mucosas, en ocasiones también ocurre muy raramente, en los ganglios linfáticos. Representa epidemiológicamente al 5% de los linfomas no Hodgkinianos diagnosticados de forma anual. Estos pueden desarrollarse en el tracto intestinal (especialmente en el estómago), pulmones y glándulas (lagrimal, tiroideas y mamaria).
3. **Adenocarcinoma gástrico:** Es el más común de las neoplasias a nivel gástrico y surge a partir de las células epiteliales de tipo columnar, las cuales revisten la superficie gástrica.
4. **Dispepsia:** La dispepsia es un trastorno frecuente que afecta hasta el 30 % de la población general. Los síntomas incluyen dolor o molestias en el abdomen superior o epigastrio, asimismo síntomas de plenitud, quemazón y/o presión. Esta sintomatología está relacionada, muchas veces, aunque no necesariamente, con los alimentos. Otros síntomas frecuentes son la sensación de plenitud temprana, náuseas, y distensión. La sintomatología de la dispepsia puede estar relacionada con enfermedades como la úlcera péptica y la gastritis.

5. **Omeprazol:** Este medicamento pertenece a la familia de los inhibidores de la bomba de protones (IPP) y permite inhibir la producción de ácido clorhídrico a nivel gástrico, actuando en las células parietales del estómago.
6. **Amoxicilina:** Se trata de un amino penicilina actua contra una gran variedad de bacterias tanto Gram positivos como Gram-negativos, debido a esto se emplea a menudo como primer fármaco en infecciones de diferente gravedad e índole. Se puede administrar por vía oral o parenteral (intramuscular o intravenosa).
7. **Claritromicina:** Es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos, ejerce su acción antibacteriana al interferir en la síntesis de proteínas bacterianas ligándose a la subunidad 50S ribosomal.
8. **Radical libre:** es una especie química (orgánica o inorgánica), caracterizada por poseer uno o más electrones desapareados. Se forma en el intermedio de reacciones químicas, a partir de la ruptura homolítica de una molécula y, en general, es extremadamente inestable y, por tanto, con gran poder reactivo y de vida media muy corta (milisegundos).
9. **Metaplasia:** Se denomina así a la transformación celular de un epitelio maduro en otro, el cual puede tener un parentesco celular próximo o remoto a este.
10. **Estrés oxidativo:** Es debido a eminente desequilibrio entre la producción de productos reactivos del oxígeno y la capacidad del sistema biológico de lograr la decodificación rápida de los reactivos intermedios y además de reparar el daño resultante. Todos los microorganismos mantienen un entorno reductor dentro de sus células, este ambiente es preservado por una serie de enzimas que mantienen el estado reducido a través de un constante aporte de energía metabólica. Los diversos desbalances en un estado redox normal pueden causar efectos tóxicos a través de la producción de peróxidos y radicales libres que ocasionan una lesión a todos los

componentes celulares, incluyendo las proteínas, los lípidos y el material genético del núcleo.

- 11. Acido ascórbico:** Es un compuesto hidrosoluble, relacionada químicamente con la glucosa y que además es una vitamina esencial para el hombre, los primates superiores, algunas aves, la cobaya, etc...

- 12. Alfa tocoferol:** es un antioxidante de origen natural relacionado con tocoferoles (vitamina E). Cuando se refiere a la forma natural es el estereoisómero dextrógiro denominado D-Alfa-tocoferol, mientras que el sintético es el DL-Alfa-Tocoferol.

- 13. Enzima ureasa:** Es una enzima que cataliza la hidrólisis de urea a dióxido de carbono y amoníaco.

CAPÍTULO IV

MATERIALES Y MÉTODOS

1.1. Tipo de investigación:

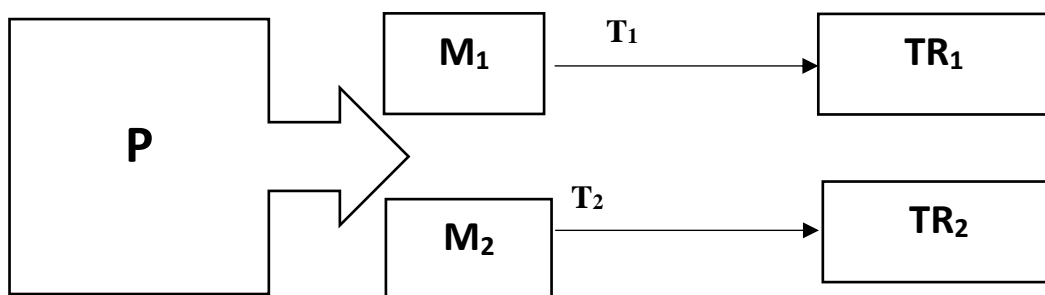
Descriptivo / Casos cohorte / retrospectivo

1.2. Nivel de investigación:

Descriptivo

1.3. Diseño de investigación:

Se realizó un estudio de cohorte y retrospectivo, en el distrito de Tarapoto, provincia de San Martín (6°29'00"S, 76°22'00"O, población ~118,000), departamento de San Martín, en la región del nororiente del Perú. Se evaluó a toda la cohorte de pacientes con infección por *H. pylori* diagnosticados en el Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016 que recibieron como tratamiento la terapia triple estándar en adyuvancia con las vitaminas C y E (expuestos). Con la finalidad de estimar el efecto atribuible del tratamiento adyuvante con las vitaminas C y E, se comparó a los expuestos con una muestra (1:1) de pacientes que recibieron la terapia triple estándar pero sin la adyuvancia con las vitaminas C y E (no expuestos), ambas muestras fueron tomadas al azar de entre todos los pacientes con el mismo diagnóstico durante el mismo periodo que recibieron la terapia. Con el objeto de comparar la efectividad del tratamiento, se utilizó como variable desenlace la tasa de erradicación del *H. pylori* confirmada por histopatología.



P : Población con la infección por *Helicobacter Pylori*

M₁ : Pacientes no expuestos a las Vitaminas C y E

T₁ : Tratamiento triple estándar

TR₁ : Tasa de erradicación obtenida

M₂ : Pacientes expuestos a las Vitaminas C y E

T₂ : Tratamiento triple estándar más Vitaminas C y E

TR₂ : Tasa de erradicación obtenida

1.4. Cobertura de la investigación

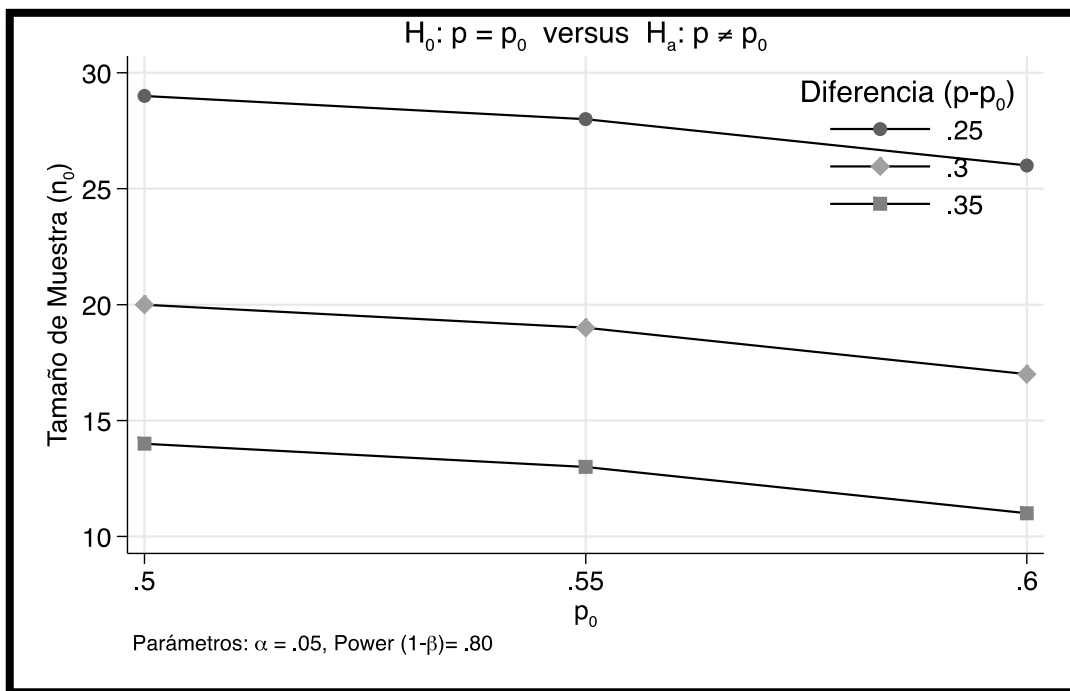
1.4.1. Universo, población y muestra

El universo del estudio fue planteado a priori como pacientes con la infección por *H. pylori* diagnosticados en el Área de Gastroenterología del Hospital EsSalud II de Tarapoto durante el período Julio-Diciembre 2016. Dentro de este universo se escogió como población objetivo los pacientes con esta infección y además que se encontraran bajo suplementación con las vitaminas C y E por causas nutricionales. La muestra del estudio estuvo compuesta por todos los expuestos o pacientes con infección por *H. pylori* que fueron tratados con la terapia triple estándar y además la terapia adyuvante con antioxidantes (vitaminas C y E) durante el período Julio-Diciembre 2016, así como una muestra representativa de los no expuestos o pacientes con infección por *H. pylori* diagnosticados en el Hospital EsSalud II de Tarapoto que fueron tratados solo con terapia triple estándar durante el mismo período.

1.4.2. Cálculo del tamaño de muestra.

Para estimar el número de controles necesario se utilizó la fórmula estándar para cálculo de tamaño de muestra para estimar una diferencia de proporciones en una misma población. Para tal efecto se utilizaron como parámetros los siguientes: diferencia esperada del 30% (50% vs 80%), intervalo de confianza del 95% y un poder de estudio del 80%. Según este se calculó que se necesitaba como mínimo de 20 controles (Gráfico 01).

GRÁFICO 01. MUESTRA PARA ESTIMAR UNA DIFERENCIA DE PROPORCIONES EN UNA MISMA POBLACIÓN



1.4.3. Unidad muestral:

1 paciente no expuesto con terapia triple standard

1 paciente expuesto con terapia triple standard mas Vitamina C y E

1.5. Criterios de inclusión:

✓ Pacientes con edades que se encuentran en el rango de 18 a 60 años.

- ✓ Pacientes de ambos sexos
- ✓ Pacientes con evidencia endoscópica de gastritis o Enf. Úlcero péptica
- ✓ Confirmación histopatológica de la infección de *Helicobacter Pylori*, donde incluya hallazgos de gastritis y metaplasia leve asociadas a la bacteria.
- ✓ Pacientes nunca antes tratados por la infección del *Helicobacter Pylori*
- ✓ Pacientes con diagnosticados con la infección por *Helicobacter Pylori* y que además estén bajo suplementación con antioxidantes (Vit C y E) por causas nutricionales.

1.6. Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes que fueron tributarios de tratamiento previo para la erradicación de *H. Pylori*
- ✓ Pacientes con alergia conocida a alguno de los medicamentos a utilizar.
- ✓ Pacientes que hayan recibido tratamiento con inhibidores de bomba de protones, antagonistas de receptores H2 o preparados con derivados de bismuto 2 semanas previas y en antibióticos 4 semanas previas al estudio.
- ✓ Pacientes que hayan presentado Sangrado de Tubo Digestivo Superior durante los últimos 12 meses previos.
- ✓ Pacientes con diagnostico de cáncer gástrico avanzado.
- ✓ Pacientes con antecedentes de cirugía gástrica previa.
- ✓ Pacientes con patologías hepáticas o renales.
- ✓ Pacientes con enfermedades inmunológicas activas
- ✓ Pacientes con Diabetes Mellitus
- ✓ Pacientes gestantes o en período de lactancia.

1.7. Procedimientos, técnicas e instrumentos de investigación

1.7.1. Procedimientos

Para el desarrollo del presente estudio de investigación, se gestionó la autorización de la dirección del Hospital EsSalud II de Tarapoto (ANEXOS). En todos los casos se utilizó como fuente primaria de información las historias clínicas del hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto, donde fueron tratados tanto los expuestos como los no expuestos. En el caso de los expuestos todos los datos de interés fueron tomados de sus historias clínicas

conforme fueron identificados por el investigador principal (WSC); mientras que en el caso de los nos expuestos primero se procedió a la elaboración de un marco muestral con los números de historias clínicas según el orden cronológico, se tomó la muestra y recién en una segunda instancia se procedió al levantamiento de los datos. En todos los casos se levantaron como variables de interés la edad, género, ámbito laboral, procedencia, sintomatología principal, tiempo de enfermedad y hallazgos endoscópicos e histopatológicos pre y post-exposición a las terapias asignadas. Para facilitar la recolección de los datos se elaboró una lista de chequeo con rangos de valores y categorías preestablecidas a fin de garantizar un levantamiento fidedigno de los datos. Terminado dicho proceso, los datos fueron doble digitados y cualquier discrepancia fue resuelta volviendo a revisar las historias clínicas.

1.7.2. Tratamiento

Todos los participantes diagnosticados con infección por *H. Pylori* se les indicó la terapia triple estándar, recibieron 1 tableta de 20 mg de omeprazol, 2 tabletas de 500 mg de amoxicilina y 1 tableta de 500 mg de claritromicina, todos administrados cada 12 horas por 2 semanas. Solo aquellos pacientes que estaban bajo suplementación con las vitaminas C y E, recibieron adicionalmente la terapia adyuvante con dichas vitaminas una vez terminado el tratamiento triple estándar a una dosis diaria de 1000 mg de vitamina C y 400 IU diarios de vitamina E por las 4 semanas subsiguientes.

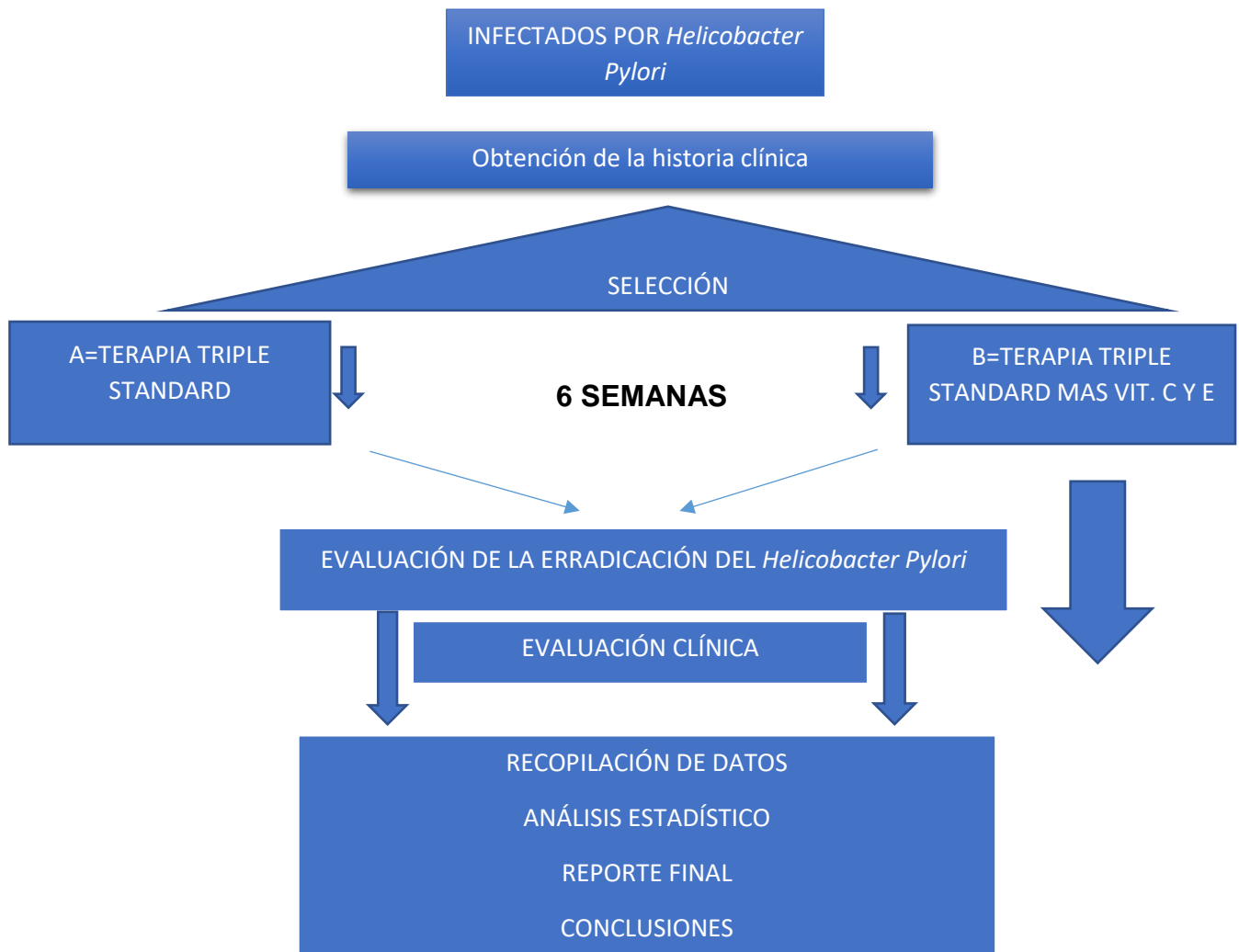
1.7.3. Análisis y procesamiento de datos

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínico-epidemiológicas basales de la población de estudio. Para ello se calculó la media, desviación estándar de las variables cuantitativas, frecuencia absoluta y relativa de las variables cualitativas. Así mismo con el objeto de analizar la comparabilidad de las características basales de los expuestos y no expuestos se utilizó la prueba exacta de Fisher y la prueba Chi cuadrado para la comparación de proporciones. Finalmente, para la estimación de la efectividad atribuible a la terapia adyuvante con los antioxidantes vitaminas C y E se realizó un análisis de regresión de Poisson multivariante, utilizando el método de modelos anidados para aislar dicho efecto controlado por sus características basales. En este análisis se tomó como potenciales

confusores la edad, género, adherencia al tratamiento, tiempo de enfermedad y el número de síntomas. En todos los casos el análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico STATA MP v13 y considerando un intervalo de confianza del 95%.

1.7.4. Consideraciones éticas

El comité de ética del Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”, Lima, Perú revisó y aprobó el protocolo de este estudio. Se respetó la confidencialidad de la información y no fue necesario el uso del consentimiento informado porque los datos se obtuvieron de forma retrospectiva.



CAPÍTULO V

RESULTADOS

5.1. Características generales de la muestra estudiada

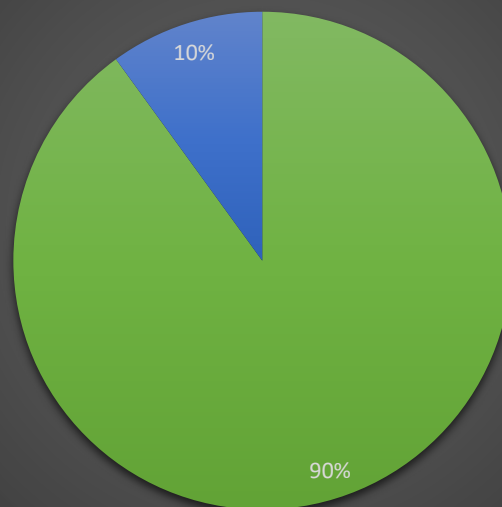
Durante el periodo Julio-diciembre del 2016, se evaluó un total de 50 pacientes con infección por *H. pylori* quienes recibieron la terapia erradicadora según su asignación metodológica, de los cuales cinco (10%) abandonaron el estudio según la tabla 05/Gráfico 02.

TABLA 05. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA

MUESTRA	N	%
Participantes	45	90%
Abandonos al estudio	5	10%
TOTAL	50	100%

FUENTE: Historias clínicas de pacientes infectados con Helicobacter Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016

GRÁFICO 02. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA



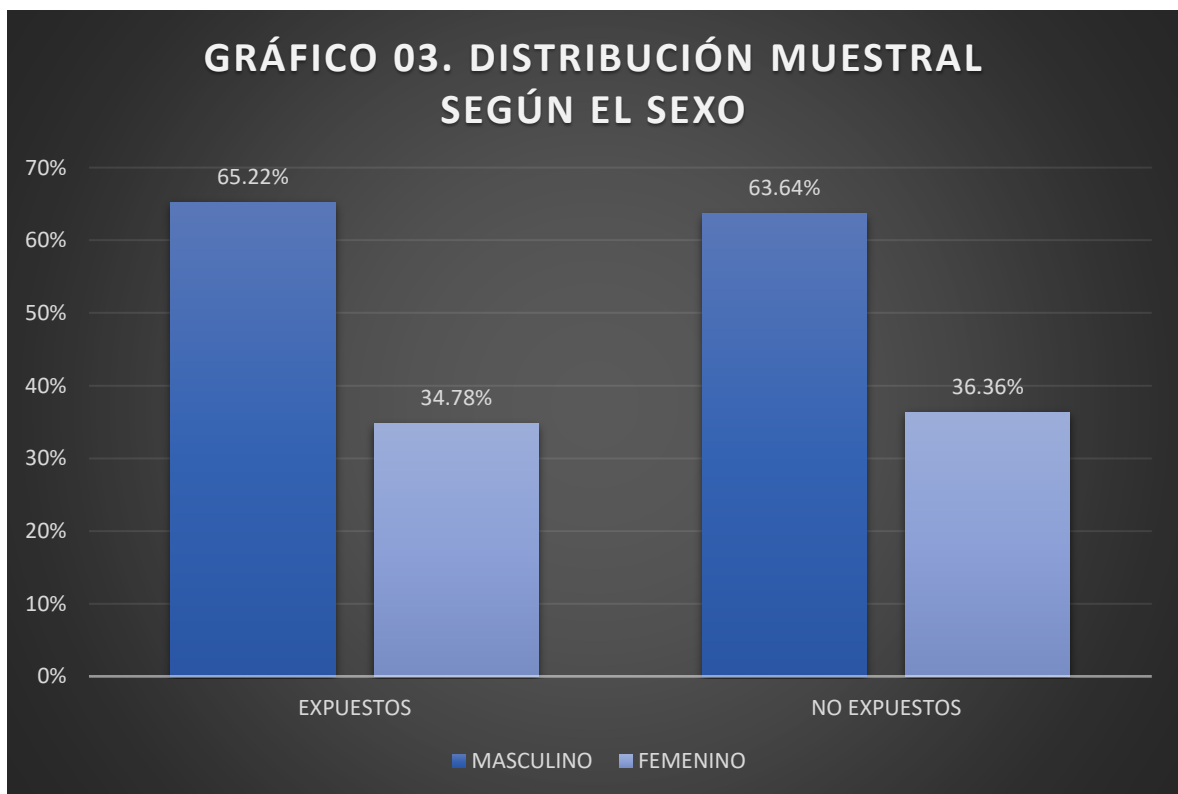
■ Participantes ■ Abandonos al estudio

En la Tabla 06 se puede evidenciar que de los 45 pacientes analizados y distribuidos en los grupos de los expuestos y no expuestos hubo predominio del sexo masculino (65.22% vs 63.64%) seguido del femenino (34.78% vs. 36.36%) (Gráfico 03).

TABLA 06. DISTRIBUCIÓN MUESTRAL SEGÚN EL SEXO

VARIABLES	EXPUESTOS		NO EXPUESTOS		p
	N	%	N	%	
Masculino	15	65.22%	14	63.64%	>0.05
Femenino	8	34.78%	8	36.36%	
TOTAL	23	100%	22	100%	

FUENTE: Historias clínicas de pacientes infectados con Helicobacter Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016

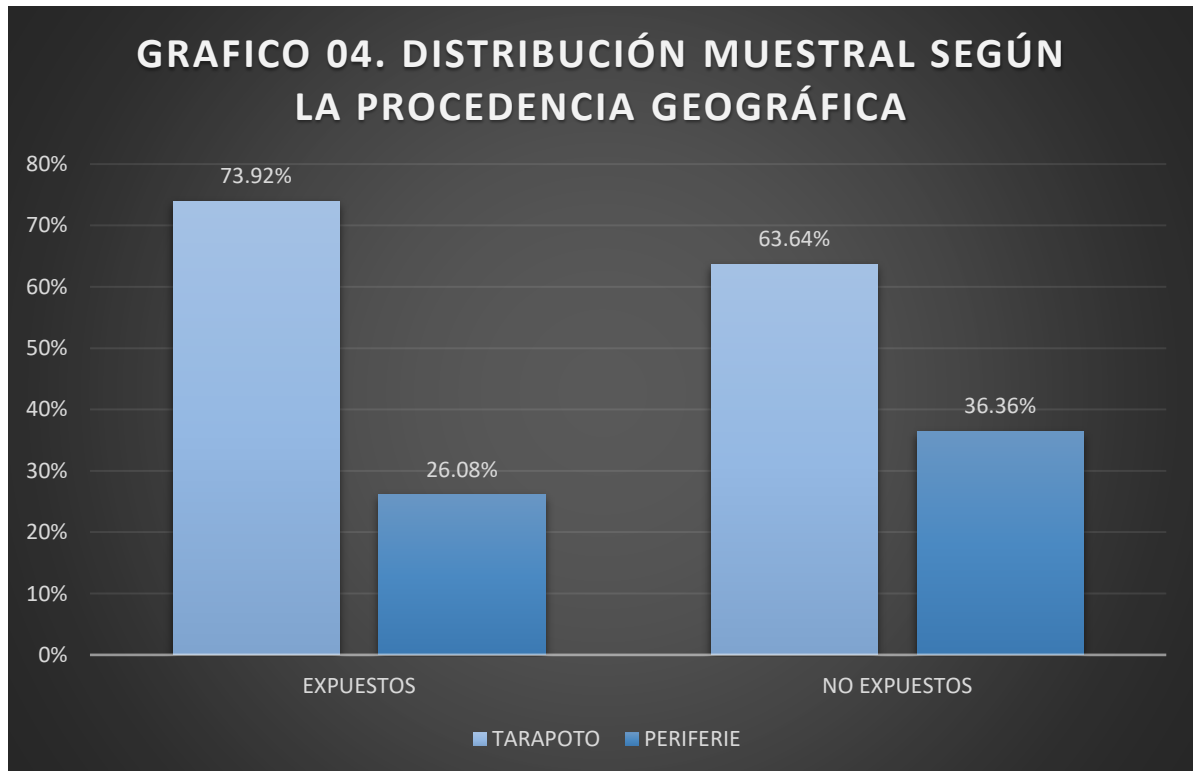


En la tabla 07 se muestra la edad promedio obtenida en ambos grupos que fue de 38 ± 11 vs. 36 ± 10 años y una edad promedio de todos los participantes del estudio de $37,34 \pm 10,98$ años (rango: 19-59 años). La principal procedencia de los participantes fue de Tarapoto (73.92% vs. 63.64%) y su periferie (26.08% vs. 36.36%)(Gráfico 04).

TABLA 07. DISTRIBUCIÓN MUESTRAL SEGÚN LA PROCEDENCIA GEOGRÁFICA

VARIABLES	EXPUESTOS		NO EXPUESTOS		p
	N	%	N	%	
Tarapoto	17	73.92%	14	63.64%	>0.05
Periferie	6	26.08%	8	36.36%	
TOTAL	23	100%	22	100%	

FUENTE: Historias clínicas de pacientes infectados con Helicobacter Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016

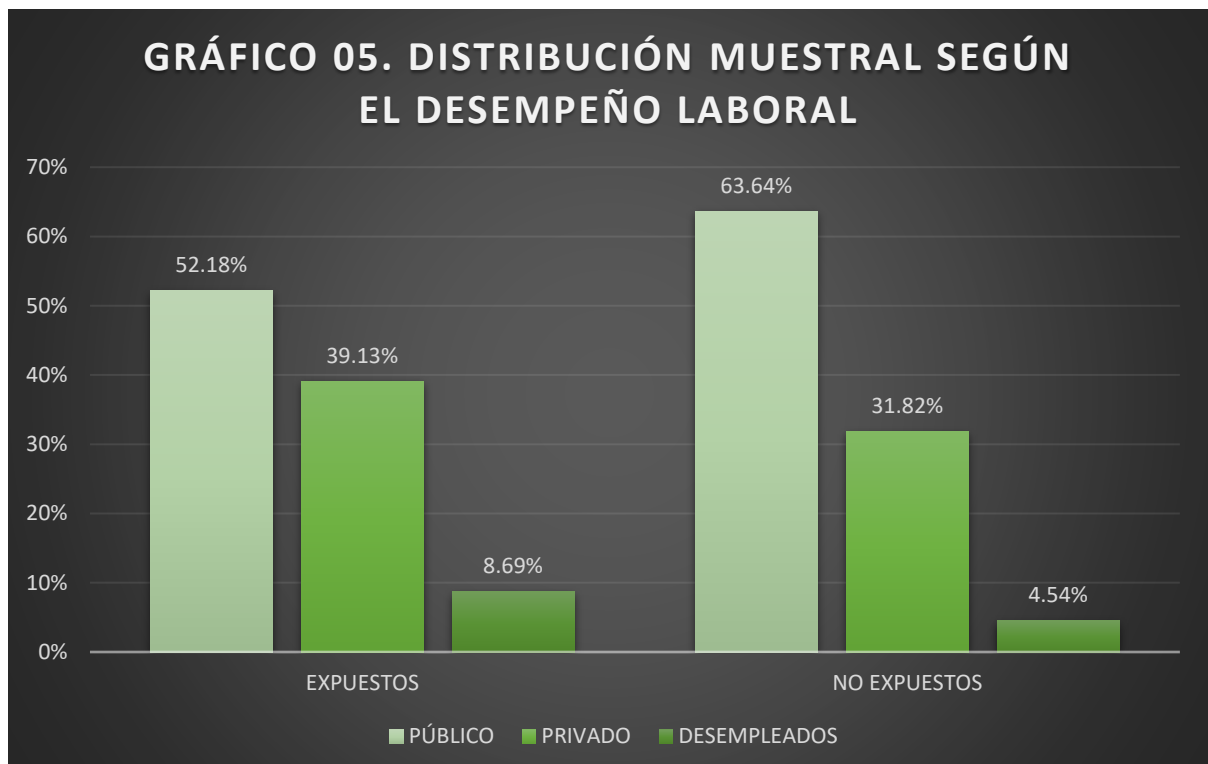


En la tabla 08 podemos observar que los participantes fueron agrupados laboralmente en trabajadores del sector público (52.18% vs. 63.64%), privado (39.13% vs. 31.82%) y desempleados (8.69% vs. 4.54%)(Gráfico 05).

TABLA 08. DISTRIBUCIÓN MUESTRAL SEGÚN EL DESEMPEÑO LABORAL

VARIABLES	EXPUESTOS		NO EXPUESTOS		<i>p</i>
	N	%	N	%	
Público	12	52.18%	14	63.64%	
Privado	9	39.13%	7	31.82%	
Desempleados	2	8.69%	1	4.54%	>0.05
TOTAL	23	100%	22	100%	

FUENTE: Historias clínicas de pacientes infectados con Helicobacter Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016

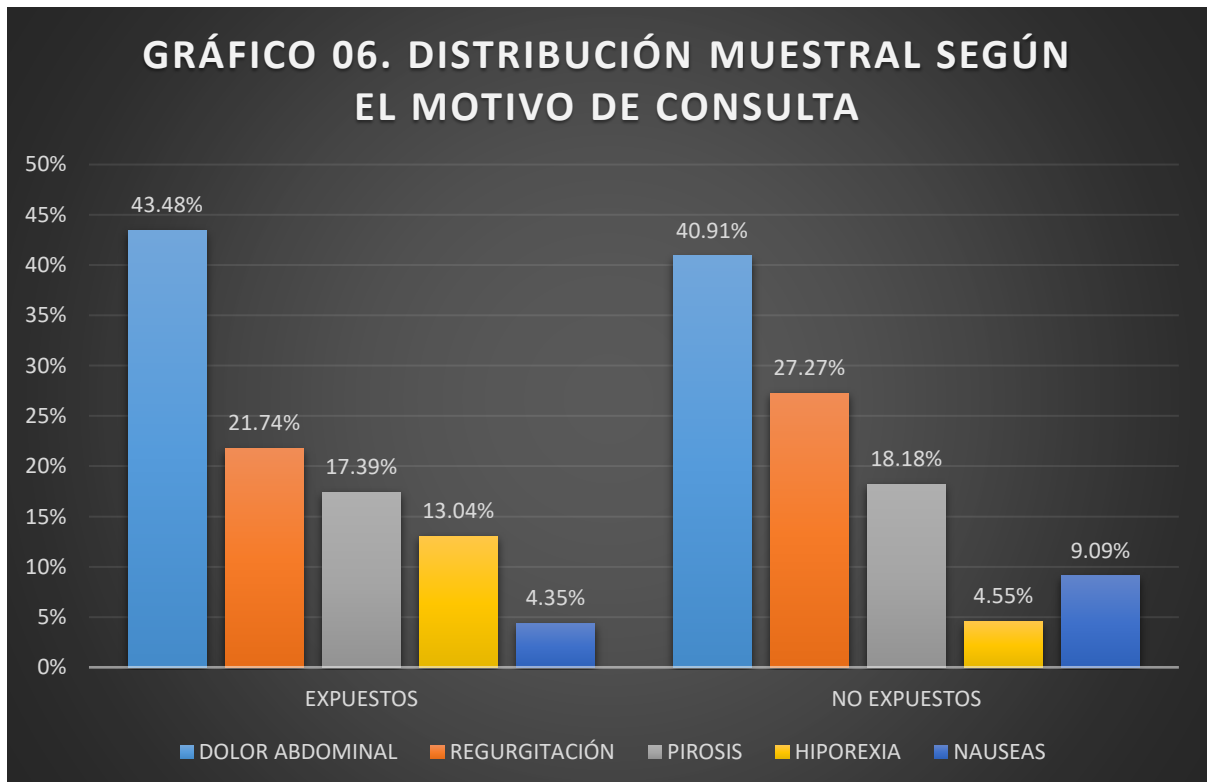


En la Tabla 09 se evidencia que el principal motivo de consulta de los pacientes en el servicio de Gastroenterología del hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto fue el dolor abdominal (43.48% vs. 40.91%), seguido de la regurgitación (21.74% vs. 27.27%), pirosis (17.39% vs. 18.18%), hiporexia (13.04% vs. 4.55%) y náuseas (4.35% vs. 9.09%)(Gráfico 06).

TABLA 09. DISTRIBUCIÓN MUESTRAL SEGÚN EL MOTIVO DE CONSULTA

VARIABLES	EXPUESTOS		NO EXPUESTOS		p
	N	%	N	%	
Dolor abdominal	10	43.48%	9	40.91%	
Regurgitación	5	21.74%	6	27.27%	
Pirosis	4	17.39%	4	18.18%	
Hiporexia	3	13.04%	1	4.55%	<0.05
Náuseas	1	4.35%	2	9.09%	
TOTAL	23	100%	22	100%	

FUENTE: Historias clínicas de pacientes infectados con Helicobacter Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016

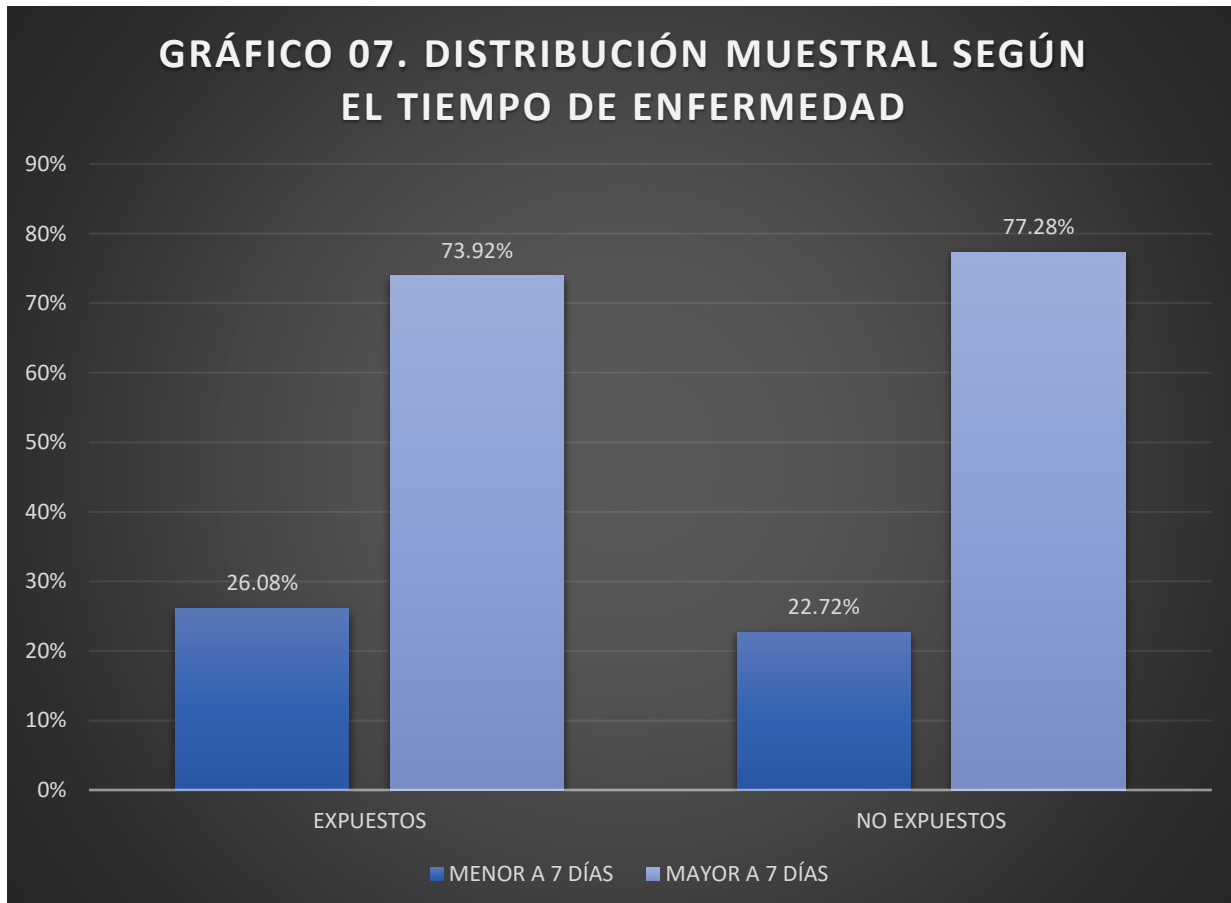


En la Tabla 10 se puede observar que el tiempo de la presentación de las manifestaciones clínicas en los participantes se agruparon en menores a 7 días (26.08% vs. 22.72%) y mayores a 7 días (73.92% vs. 77.28%) en ambos grupos respectivamente (Gráfico 07).

TABLA 10. DISTRIBUCIÓN MUESTRAL SEGÚN EL TIEMPO DE ENFERMEDAD

VARIABLES	EXPUESTOS		NO EXPUESTOS		p
	N	%	N	%	
Menor a 7 días	6	26.08%	5	22.72%	
Mayor a 7 días	17	73.92%	17	77.28%	<0.05
TOTAL	23	100%	22	100%	

FUENTE: Historias clínicas de pacientes infectados con Helicobacter Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016

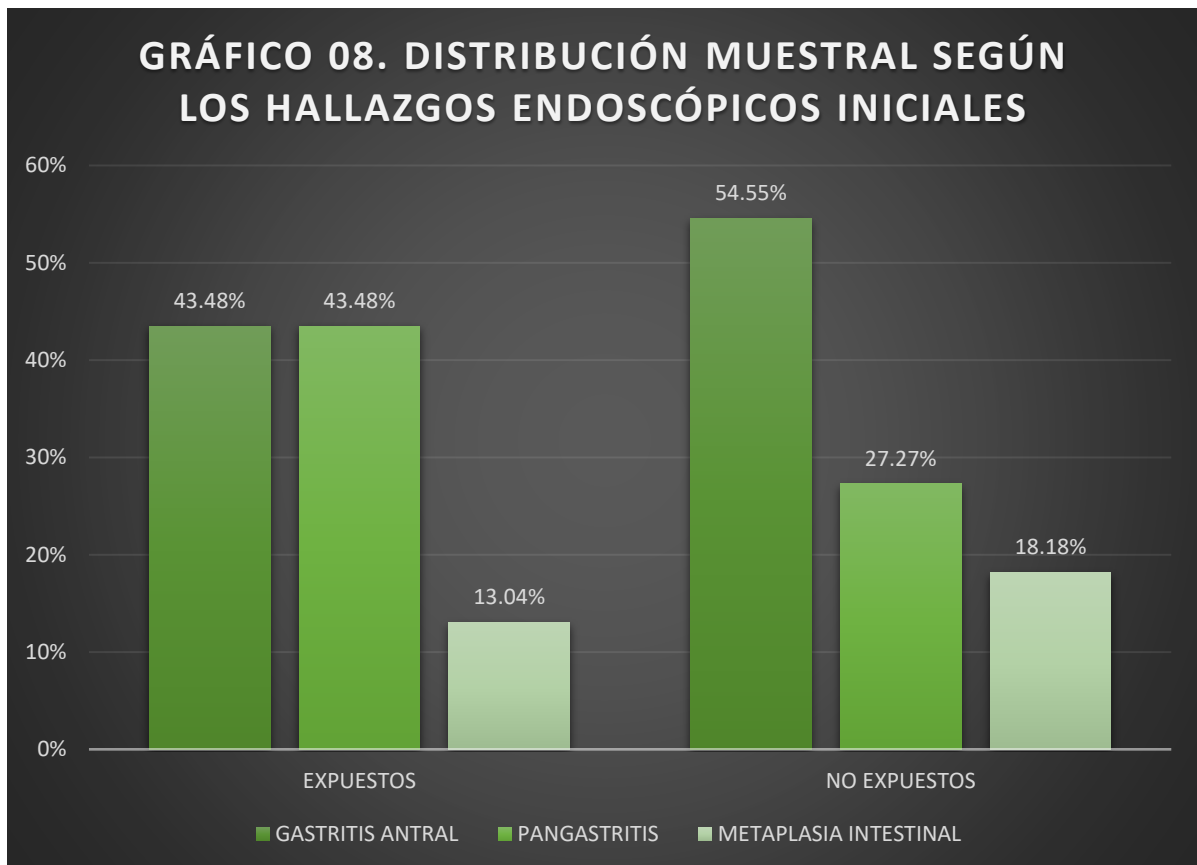


En la Tabla 11 podemos evidenciar los principales hallazgos endoscópicos realizados a los participantes antes de recibir las terapias erradicadoras fueron de gastritis antral (43.48% vs. 54.55%), pangastritis (43.48% vs. 27.27%) y la metaplasia intestinal leve (13.04% vs. 18.18%) (Gráfico 08).

TABLA 11. DISTRIBUCIÓN MUESTRAL SEGÚN LOS HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS INICIALES

VARIABLES	EXPUESTOS		NO EXPUESTOS		<i>p</i>
	N	%	N	%	
Gastritis antral	10	43.48%	12	54.55%	
Pangastritis	10	43.48%	6	27.27%	
Metaplasia intestinal	3	13.04%	4	18.18%	>0.05
TOTAL	23	100%	22	100%	

FUENTE: Historias clínicas de pacientes infectados con Helicobacter Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016



5.2. Efectividad de las terapias erradicadoras para *H. pylori*

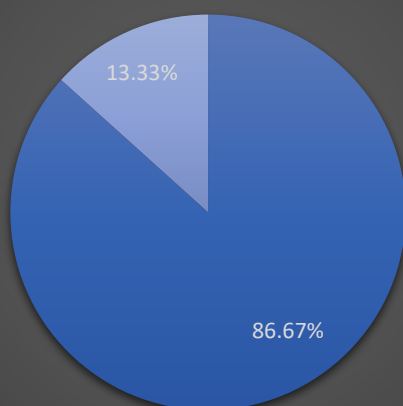
La efectividad de las terapias erradicadoras para *H. pylori* en el presente estudio se evaluó mediante la tasa de erradicación, y este valor medio fue del 86.67%; mientras que las tasas de erradicación específicas encontradas en la muestra de los expuestos y no expuestos fueron del 91% vs 82% respectivamente (Riesgo Relativo [RR]=1,11; Intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,92 a 1,36) (Tabla 12/13)(Gráfico 09/10).

TABLA 12. TASA DE ERRADICACIÓN GENERAL DEL *H. Pylori* EN LA MUESTRA

VARIABLES	MUESTRA		p
	N	%	
Erradicación	39	86.67%	
No erradicación	6	13.33%	<0.05
TOTAL	45	100%	

FUENTE: Historias clínicas de pacientes infectados con *Helicobacter Pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016

GRÁFICO 09. TASA DE ERRADICACIÓN GENERAL DEL *H. Pylori* EN LA MUESTRA

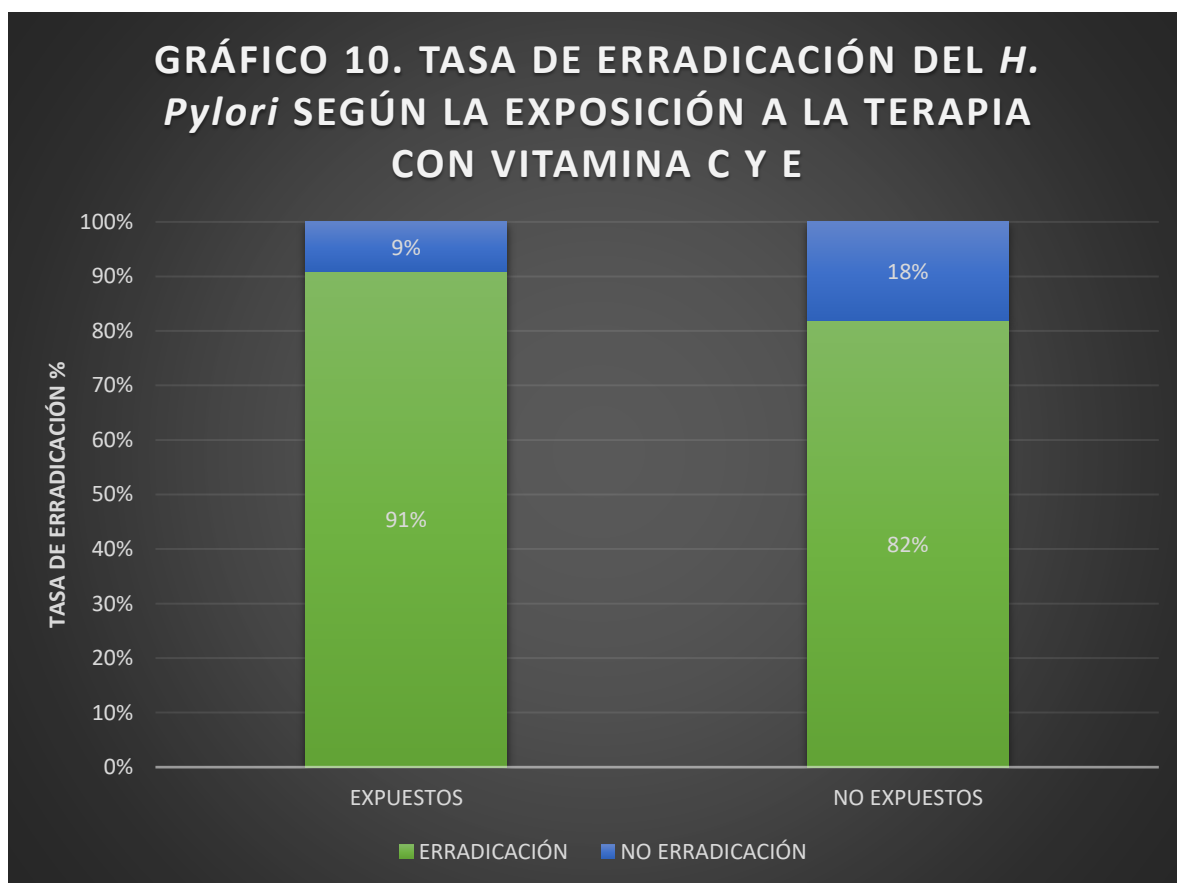


■ ERRADICACIÓN ■ NO ERRADICACIÓN

TABLA 13. TASA DE ERRADICACIÓN DEL *H. Pylori* SEGÚN LA EXPOSICIÓN A LA TERAPIA CON VITAMINA C Y E

VARIABLES	EXPUESTOS		NO EXPUESTOS		p
	N	%	N	%	
Erradicación	21	91%	18	82%	>0.05
No erradicación	2	9%	4	18%	
TOTAL	23	100%	22	100%	

FUENTE: Historias clínicas de pacientes infectados con Helicobacter Pylori del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016



CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

La infección por *H. pylori* es considerada como una de las más frecuentes a nivel mundial, en el presente estudio nos presenta una mayor incidencia en pacientes con una edad media de $37,34 \pm 10,98$ años, estos hallazgos son similares a los obtenidos en recientes estudios de prevalencia(45, 46, 157). Con respecto a la prevalencia según el sexo, investigaciones llevadas a cabo en los países de Alemania y China, demostraron que esta infección tiene una mayor prevalencia en pacientes del sexo masculino, 45.1% y 84.7% respectivamente(158, 159), mientras que valores de 64.43% fueron obtenidos en el presente estudio, siendo la muestra de pacientes del sexo masculino con la mayor prevalencia encontrada en el Área de Gastroenterología del Hospital ESSALUD de Tarapoto.

Los participantes provenientes de la zona urbana (Tarapoto) obtuvieron los valores más elevados de prevalencia por *H. pylori* (68.78%), se ha relacionado desde hace muchos años las bajas condiciones socioeconómicas como los servicios básicos en la población con altas tasas de infección, especialmente al acceso de agua potable a predominio de zonas rurales seguido de las urbanas. En la actualidad, el disponer de agua potable no es suficiente en la prevención de la infección por esta bacteria, existe evidencia que *H. pylori* resiste a sustancias como el Hipoclorito de sodio (Cloro); la Universidad Johns Hopkins y además recientes estudios han demostrado que el agua potable que beben los pobladores de Lima presentan material genético de dicha bacteria(160-162). Dicho esto, se puede inferir que la población proveniente de la zona rural como la urbana cuentan con los mismos factores de riesgo para la infección de dicha bacteria, siendo en un grupo más predominante que el otro.

Según la condición laboral de los participantes, los empleados públicos como privados (93.38%) presentaron los más altos valores de infección frente a la muestra de los desempleados (6.61%), estos hallazgos difieren frente otras investigaciones, tal es el caso en Afganistán(163), en donde la mayor incidencia de infección por *H. pylori* se encontró en la población constituida por desempleados (93.1%) frente a los empleados(6.9%), estos hallazgos se podrían explicar a una serie de factores involucrados y relacionados que van desde los socioeconómicos hasta biológicos ligados al agente infeccioso(40). La infección por *H. pylori* generalmente cursa de forma asintomática, un 31.8% presenta manifestaciones clínicas y los infectados refieren presentar principalmente dolor abdominal, regurgitación,

pirosis, náuseas e hiporexia(163-165); en el presente estudio la principal manifestación clínica referida por los participantes al acudir por consultorio del servicio de Gastroenterología del hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto fue el dolor abdominal (42.22%) y el de menor presentación fueron las náuseas (6.67%).

En los estudios endoscópicos realizados a todos los participantes del presente estudio, se identificó principalmente 3 patrones, gastritis antral (48.89%), pangastritis (35.56%) y la metaplasia intestinal leve (15.56%), esto hallazgos se corroboran con un estudio realizado en Centroamérica(166) en donde se identificó los patrones endoscópicos en pacientes infectados por *H. pylori* en un Instituto de salud; las lesiones halladas en estudios endoscópicos gastrointestinales no presentan características patognomónicas de esta infección; es más se manifiestan de diversas formas según una serie de factores presentes entre agente-huésped-ambiente, y que se pueden presentar desde un simple eritema mucoso gástrico hasta una pangastritis crónica atrófica(103, 167). En la actualidad se ha demostrado que en el proceso de la erradicación del *H. pylori* no solo interviene la terapia antibiótica administrada, factores como el estrés oxidativo, el microambiente bacteriano y el sistema de defensa del huésped interactúan entre si y crean una diversidad de posibilidades patogénicas (168). Estudios recientes, nos demuestran que las tasas de erradicación obtenidas tras la administración de la terapia triple estándar, oscilan entre 64.3-81.9% en ciertas poblaciones de estudio(8, 140), un valor de 82% se obtuvo con la misma terapia en la muestra de los no expuestos del presente estudio, siendo un resultado similar según los estudios mencionados.

En un estudio publicado con base metodológica similar al nuestro, muestra tasas de erradicación en el mejor de los casos de un 94% obtenidas luego de la administración de la terapia triple estándar en coadyuvancia con las vitaminas C y E(22), este valor superior a los obtenidos por la terapia triple estándar no es ajeno a los encontrados en nuestro estudio, en la muestra de los participantes expuestos se logró obtener tasas de erradicación de hasta un 91%. Estos valores obtenidos podrían explicarse debido a que población estudiada probablemente contaban con algún nivel de deficiencia de su capacidad antioxidante, ya que este escenario se vio manifiesto en un estudio experimental donde la muestra infectada por *H. pylori* además presentó bajos niveles de capacidad antioxidante, y que posterior a la administración de la terapia erradicadora en coadyuvancia con vitaminas C y E se obtenían tasas de erradicación superiores a la terapia estándar(23). Estudios reportaron que individuos con bajos niveles de antioxidantes estaban relacionados a la persistencia y mayor virulencia por *H. pylori*, y que la mejora del mismo afectaría la supervivencia de esta bacteria (26, 168, 169).

Otro factor involucrado en la patogenia por *H. pylori* es su relación directa con la anemia ferropénica en los individuos infectados, debido a una mala absorción del hierro en presencia de bajas concentraciones de antioxidantes como es el caso de la vitamina C producto de la infección por *H. pylori* (118, 170). Cabe mencionar que nuestro estudio se realizó en el Perú, cuya prevalencia de anemia se encuentra por encima del 40% (171) y en regiones de la amazonía peruana, incluyendo el departamento de San Martín en donde se realizó el presente estudio, estos valores oscilan alrededor del 24% (172), de tal manera que la suplementación con vitamina C y E en las terapias erradicadoras, podrían haber mejorado indirectamente los niveles de antioxidantes en los sujetos de estudio contribuyendo de alguna forma al éxito de las tasas de erradicación del *H. pylori*. Los hallazgos encontrados en nuestro trabajo nos indican que la terapia triple estándar en coadyuvancia con las vitaminas C y E, cuenta con resultados terapéuticos superiores frente a la terapia triple estándar (91% vs 82%); además apesar de la existencia de estudios en la década pasada, donde plantean que las evidencias disponibles para recomendar dicha terapia carecen de hallazgos significativos (18), a la actualidad se han venido desarrollando diversos trabajos con la finalidad de demostrar la efectividad terapéutica atribuida a las terapias erradicadoras en coadyuvancia con las vitaminas C y E (27, 28, 173).

En conclusión se puede decir que el tratamiento coadyuvante con vitaminas C y E podría ayudar a incrementar la efectividad atribuible a la terapia triple estándar para *H. pylori* en los pacientes de la Amazonía Peruana.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

1. Según el presente estudio realizado en el hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto, se concluye que la infección por *H.pylori* se presenta en su mayoría en pacientes del sexo masculino, bordeando cifras de hasta el 65% en contraste al 36% obtenido del sexo femenino.
2. La edad promedio de los participantes del estudio con la infección por *H.pylori* fue de 37 años, resultado que se encontró entre un rango de edades de 19 a 59 años.
3. La procedencia geográfica de la mayoría de los sujetos con la infección por *H.pylori* fue de la ciudad de Tarapoto seguida de las zonas periféricas de la misma.
4. En cuanto a las características laborales de la muestra estudiada, más del 50% pertenecían al sector público, seguido del privado y en minoría en calidad de desempleados.
5. El principal motivo de consulta de los pacientes con la infección por *H.pylori* en el servicio de Gastroenterología del hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto fue el dolor abdominal, seguido de la regurgitación, pirosis, hiporexia y náuseas.
6. En cuanto a las características sobre el tiempo de enfermedad en la muestra del estudio, se caracterizó a 2 poblaciones, los que presentaron sintomatología antes de los 7 días y los que presentaban después de los 7 días; siendo mayoritaria la muestra en este último grupo.
7. En el estudio endoscópico inicial, previa a la asignación metodológica del tratamiento para la infección del *H. pylori*, se pudo identificar que el principal hallazgo fue la gastritis antral seguida de la pangastritis y la metaplasia intestinal leve.

8. La efectividad de las terapias erradicadoras para *H. pylori* en el presente estudio se evaluaron mediante la tasa de erradicación, y este valor medio fue del 86.67%; mientras que las tasas de erradicación específicas encontradas en la muestra de los expuestos y no expuestos a las vitaminas C y E fueron del 91% vs 82% respectivamente, demostrándose en el presente estudio la superioridad terapéutica de la terapia triple estándar en coadyuvancia con las vitaminas C y E frente a la sola terapia triple estándar.

9. Se concluye en la necesidad de más estudios del *H. pylori* en la ciudad de Tarapoto, como la importancia de tipificarla genéticamente con la finalidad de encontrar posibles hipótesis que nos ayuden a comprender la fisioterapéutica de su infección y la asociación con múltiples patologías que aquejan a la población.

CAPÍTULO VIII

RECOMENDACIONES

1. Como se ha descrito en los últimos reportes sobre la infección por *H. pylori*, es considerada como la infección bacteriana más frecuente a nivel mundial; tal es así que sus altas prevalencias están asociadas a la baja calidad de vida, malas condiciones de saneamiento urbano y rural, ingesta de alimentos con pocas condiciones sanitarias y entre otros factores. Partiendo de lo mencionado, se recomienda a la población la importancia de la mejora de la calidad de vida y la ingesta de alimentos saludables previo a medidas sanitarias correctas.
2. Si bien es cierto que en el presente estudio se obtuvo resultados satisfactorios sobre el uso de la terapia triple estándar en coadyuvancia con las vitaminas C y E, se podría brindar la recomendación a la población general sobre el aumento de la ingesta de alimentos ricos en dichos complejos vitamínicos con la finalidad de mejorar la capacidad antioxidante y lograr la reducción significativa de los efectos a causa de las especies reactivas de oxígeno liberadas por la infección del *H. pylori*.
3. Debido a las altas tasas de prevalencia de la infección por *H. pylori*, se recomienda a la población general que al presentar alguna sintomatología específica o inespecífica a nivel gastrointestinal, acudir al centro de salud más cercano para su posterior evaluación con el médico especialista que lo amerite, dada la importancia del uso de métodos diagnósticos como la endoscopia y estudio histopatológico adecuado para la detección de esta bacteria.
4. Las personas que cuenten con el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y que se encuentran bajo alguna terapia erradicadora, se recomienda cumplir estrictamente la ingesta de los medicamentos debido a las altas tasas de resistencia y falla de la terapia registradas por esta bacteria.
5. Se recomienda la ampliación de nuevas investigaciones sobre el *H. pylori* en la ciudad de Tarapoto, con la finalidad de tipificar la cepa de dicha bacteria; además

de la importancia de valorar y demostrar las tasas de erradicación en esta zona geográfica del país con el uso de los diversos esquemas terapéuticos en coadyuvancia de las vitaminas C y E.

CAPÍTULO IX

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2016;21 Suppl 1:3-7.
2. Mentis A, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2015;20 Suppl 1:1-7.
3. Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T, Milosavljevic T. Role of Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11654-72.
4. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11221-35.
5. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017.
6. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(3):299-304.
7. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of G. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808-25.
8. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for Helicobacter pylori has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1255-68.
9. Senatore FJ, Wilmot J, Birk JW. Helicobacter pylori treatment: Still a work in progress. *Postgrad Med*. 2016;128(1):152-7.
10. Sezikli M, Cetinkaya ZA, Guzelbulut F, Sezikli H, Ozkara S, Cosgun S, et al. Efficacy of vitamins supplementation to therapy on Helicobacter pylori eradication in patients with low antioxidant capacity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(11):745-9.
11. Demirci H, Uygun Ilikhan S, Ozturk K, Ustundag Y, Kurt O, Bilici M, et al. Influence of vitamin C and E supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens for Helicobacter pylori infection. *The Turkish journal of*

gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology. 2015;26(6):456-60.

12. Zhang ZW, Abdullahi M, Farthing MJ. Effect of physiological concentrations of vitamin C on gastric cancer cells and *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2002;50(2):165-9.
13. Zhang ZW, Farthing MJ. The roles of vitamin C in *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis. *Chin J Dig Dis*. 2005;6(2):53-8.
14. Sugimoto N, Yoshida N, Nakamura Y, Ichikawa H, Naito Y, Okanou T, et al. Influence of vitamin E on gastric mucosal injury induced by *Helicobacter pylori* infection. *Biofactors*. 2006;28(1):9-19.
15. Chuang C, Sheu B, Huang A, Yang H, Wu J. Vitamin C and E supplements to lansoprazole-amoxicillin-metronidazole triple therapy may reduce the eradication rate of metronidazole-susceptible *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* [Internet]. 2002; 7(5):[310-6 pp.].
16. Everett SM, Drake IM, White KL, Mapstone NP, Chalmers DM, Schorah CJ, et al. Antioxidant vitamin supplements do not reduce reactive oxygen species activity in *Helicobacter pylori* gastritis in the short term. *The British journal of nutrition*. 2002;87(1):3-11.
17. Sezikli M, Cetinkaya ZA, Sezikli H, Guzelbulut F, Tiftikci A, Ince AT, et al. Oxidative stress in *Helicobacter pylori* infection: does supplementation with vitamins C and E increase the eradication rate? *Helicobacter*. 2009;14(4):280-5.
18. Li G, Li L, Yu C, Chen L. Effect of vitamins C and E supplementation on *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *The British journal of nutrition*. 2011;106(11):1632-7.
19. Group IW. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
20. Zojaji H, Talaie R, Mirsattari D, Haghazali M, Molaei M, Mohsenian N, et al. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimen with and without vitamin C supplementation. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* [Internet]. 2009; 41(9):[644-7 pp.].
21. Kaboli S, Zojaji H, Mirsattari D, Talaie R, Derakhshan F, Zali M, et al. Effect of addition of vitamin C to clarithromycin-amoxicillin-omeprazol triple regimen on

Helicobacter pylori eradication. Acta gastro-enterologica Belgica [Internet]. 2009; 72(2):[222-4 pp.].

22. Sezikli M, Cetinkaya Z, Sezikli H, Güzelbulut F, Tiftikçi A, Ince A, et al. Oxidative stress in Helicobacter pylori infection: does supplementation with vitamins C and E increase the eradication rate? Helicobacter [Internet]. 2009; 14(4):[280-5 pp.].

23. Sezikli M, Cetinkaya Z, Güzelbulut F, Sezikli H, Özkara S, Coşgun S, et al. Efficacy of vitamins supplementation to therapy on Helicobacter pylori eradication in patients with low antioxidant capacity. Clinics and research in hepatology and gastroenterology [Internet]. 2011; 35(11):[745-9 pp.].

24. Zazgornik J, Mittermayer H. Citric acid inhibits growth of Helicobacter pylori in vitro: a new strategy for eradication. Wiener klinische Wochenschrift. 2011;123(1):38-40.

25. Pal J, Sanal MG, Gopal GJ. Vitamin-C as anti-Helicobacter pylori agent: More prophylactic than curative-Critical review. Indian journal of pharmacology. 2011;43(6):624.

26. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Güzelbulut F, Çimen B, Özcan Ö, Özkara S, et al. Effects of alpha tocopherol and ascorbic acid on Helicobacter pylori colonization and the severity of gastric inflammation. Helicobacter. 2012;17(2):127-32.

27. Tümgör G, Baran M, Çakır M, Yüksekaya H, Aydoğdu S. Comparison of standard and standard plus vitamin E therapy for Helicobacter pylori eradications in children. The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology [Internet]. 2014; 25 Suppl 1:[99-103 pp.].

28. Demirci H, Ilikhan SU, Öztürk K, Üstündağ Y, Kurt Ö, Bilici M, et al. Influence of Vitamin C and e supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens for Helicobacter pylori infection. Turkish Journal of Gastroenterology. 2015;26(6):456-60.

29. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. The Lancet. 1984;323(8390):1311-5.

30. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of Helicobacter pylori basic research to patient care. Gastroenterology. 2006;130(1):188-206.

31. García JMP, editor Descubrimiento de la bacteria Helicobacter pylori y su impacto en las enfermedades gastroduodenales: Premio Nobel 2005, merecido aunque retrasado. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia; 2009.

32. Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. Clinical microbiology reviews. 2007;20(2):280-322.

33. Zablah J, Alfaro K, Bertoli M. Metodología diagnóstica para *Helicobacter Pylori* y patologías asociadas en hospitales de El Salvador: implicaciones en abordaje del paciente. Universidad Dr Jose Matías Delgado. 2006.
34. Otero LL. Características del microbioma gástrico e intestinal en relación al estado de *Helicobacter pylori* en una población pediátrica: Universidad Complutense de Madrid; 2016.
35. On SL, Miller WG, Houf K, Fox JG, Vandamme P. Minimal standards for describing new species belonging to the families Campylobacteraceae and Helicobacteraceae: *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter* and *Wolinella* spp. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2017.
36. Vandamme P, De Ley J. Proposal for a new family, Campylobacteraceae. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 1991;41(3):451-5.
37. Sebald M, Veron M, editors. Teneur en bases de l'ADN et classification des vibrions. *Annales de l'Institut Pasteur*; 1963: MASSON EDITEUR 120 BLVD SAINT-GERMAIN, 75280 PARIS 06, FRANCE.
38. GOODWIN CS, ARMSTRONG JA, CHILVERS T, PETERS M, COLLINS MD, SLY L, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1989;39(4):397-405.
39. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
40. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19(s1):1-5.
41. Horiuchi T, Ohkusa T, Watanabe M, Kobayashi D, Miwa H, Eishi Y. *Helicobacter pylori* DNA in drinking water in Japan. *Microbiology and immunology*. 2001;45(7):515-9.
42. Klein PD, Opekun A, Smith E, Graham D, Gaillour A, Group GPW. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *The Lancet*. 1991;337(8756):1503-6.
43. Sutton L, Wilke W, Lynch N, Jones R, editors. *Helicobacter pylori*-containing sewage detected by an automated polymerase chain reaction amplification procedure. 95th general Meeting of the American Society for Microbiology; 1995.

44. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *Journal of Infectious Diseases*. 1993;168(1):222-6.
45. Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H, Chacaltana Mendoza A, Guzmán Calderón E, Dávalos Moscol M, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2016;36(1):49-55.
46. Pareja Cruz A, Navarrete Mejía PJ, Parodi García JF. Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta de Lima, Perú 2017. *Horizonte Médico*. 2017;17(2):55-8.
47. Zhang ZW, Patchett SE, Perrett D, Katelaris PH, Domizio P, Farthing MJG. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut*. 1998;43(3):322-6.
48. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou P, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer research*. 1995;55(10):2111-5.
49. Marshall B. *Helicobacter pylori*: 20 years on. *Clinical medicine*. 2002;2(2):147-52.
50. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*. 1999;284(5418):1328-33.
51. Shimoda A, Ueda K, Nishiumi S, Murata-Kamiya N, Mukai S-a, Sawada S-i, et al. Exosomes as nanocarriers for systemic delivery of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Scientific reports*. 2016;6.
52. Huong NT, Onelkis FS, Osmel FM, Tatiana AR, Cecia TR, Rafael LC, et al., editors. CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LA FASE COCOIDE DE *HELICOBACTER PYLORI*. 8th Cuban Congress on Microbiology and Parasitology, 5th National Congress on Tropical Medicine and 5th International Symposium on HIV/aids infection in Cuba; 2014.
53. Chmiela M, Miszczyk E, Rudnicka K. Structural modifications of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide: an idea for how to live in peace. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(29):9882.
54. Gajewski A, Mnich E, Szymański K, Hinc K, Obuchowski M, Moran AP, et al. *Helicobacter pylori* antigens, acetylsalicylic acid, LDL and 7-ketocholesterol-their potential role in destabilizing the gastric epithelial cell barrier. An in vitro model of Kato III cells. *Acta Biochimica Polonica*. 2015;63(1).

55. Perrais M, Rousseaux C, Ducourouble M-P, Courcol R, Vincent P, Jonckheere N, et al. Helicobacter pylori urease and flagellin alter mucin gene expression in human gastric cancer cells. *Gastric Cancer*. 2014;17(2):235-46.
56. Bauer G. Helicobacter pylori and reactive oxygen species. *Gastrointestinal Tissue: Elsevier*; 2017. p. 81-97.
57. Dela Pena-Ponce MG, Ngo J, Jimenez MT, Hansen LM, Solnick JV, Miller LA. Distinct Mechanisms Of IL-8 Synthesis By Pediatric Airway Epithelium Elicited By Helicobacter Pylori: Role Of NOD1 And NFKappaB. C31 BASIC AND TRANSLATIONAL STUDIES ON THE ROLE OF THE EPITHELIUM: *Am Thoracic Soc*; 2017. p. A5208-A.
58. Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter*. 2015;20 Suppl 1:8-16.
59. Rokkas T, Liatsos C, Petridou E, Papatheodorou G, Karameris A, Ladas SD, et al. Relationship of Helicobacter pylori CagA(+) status to gastric juice vitamin C levels. *European Journal of Clinical Investigation*. 1999;29(1):56-62.
60. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell host & microbe*. 2014;15(3):306-16.
61. Queiroz DM, Mendes EN, Carvalho AS, Rocha GA, Oliveira AM, Soares TF, et al. Factors Associated with Helicobacter pylori Infection by a cag A-Positive Strain in Children. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181(2):626-30.
62. de Sanjose S, Munoz N, Sobala G, Vivas J, Peraza S, Cano E, et al. Antioxidants, Helicobacter pylori and stomach cancer in Venezuela. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1996;5(1):57-62.
63. Konturek P, Kania J, Gessner U, Konturek S, Hahn E, Konturek J. Effect of vitamin C-releasing acetylsalicylic acid on gastric mucosal damage before and after Helicobacter pylori eradication therapy. *European journal of pharmacology [Internet]*. 2004; 506(2):[169-77 pp.].
64. Seyler RW, Olson JW, Maier RJ. Superoxide Dismutase-Deficient Mutants of Helicobacter pylori Are Hypersensitive to Oxidative Stress and Defective in Host Colonization. *Infection and immunity*. 2001;69(6):4034-40.
65. Basu M, Czinn SJ, Blanchard TG. Absence of Catalase Reduces Long-Term Survival of Helicobacter pylori in Macrophage Phagosomes. *Helicobacter*. 2004;9(3):211-6.

66. Richter C, Mukherjee O, Ermert D, Singh B, Su Y-C, Agarwal V, et al. Moonlighting of *Helicobacter pylori* catalase protects against complement-mediated killing by utilising the host molecule vitronectin. *Scientific reports*. 2016;6.
67. Tu H, Pan K, Zhang Y, Li W, Zhang L, Ma J, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism and risk of gastric lesions, and its effects on chemoprevention in a Chinese population. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* [Internet]. 2010; 19(4):[1089-97 pp.].
68. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of *Helicobacter pylori*. *Redox Report*. 2011;16(1):1-7.
69. López A, Fernando C, Lazarova Z, Bañuelos R, Sánchez SH. Antioxidantes, un paradigma en el tratamiento de enfermedades. *Revista ANACEM (Impresa)*. 2012;6(1):48-53.
70. Everett S, Drake I, White K, Mapstone N, Chalmers D, Schorah C, et al. Antioxidant vitamin supplements do not reduce reactive oxygen species activity in *Helicobacter pylori* gastritis in the short term. *The British journal of nutrition* [Internet]. 2002; 87(1):[3-11 pp.].
71. Arenillas P, Godoy F, Einisman F, García P, Harris D. Regulación de la respuesta inmune frente a la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista chilena de pediatría*. 2002;73(2):108-15.
72. Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Long-term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Annals of internal medicine*. 1991;114(8):662-3.
73. Maldonado Guanga GT, Buestán B, Elizabeth D. Determinación de la frecuencia de infección por *helicobacter pylori* y parasitosis en preescolares de 2 a 4 años que acuden a los centros de desarrollo infantil del municipio de la ciudad de Cuenca. Julio, 2015 2016.
74. Otero R. *Helicobacter pylori* en agua potable; Es la ruta de la infección? *Acta Médica Colombiana*. 2017;42(2):87-9.
75. Rojas MAB, Escobar AJG. *Helicobacter Pylori*: Vías de transmisión. *Medicina*. 2017;39(3):210-20.
76. Cai H, Li W, Shu X, Peng K, Zhang Y, Jiang M. Genetic variation of *Helicobacter pylori* in the oral cavity and stomach detected using thymine adenine cloning in children with chronic gastritis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(1):e1-e6.

77. Leung W-K, Siu KL, Kwok CK, Chan S-Y, Sung R, Sung JJ. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(10):2881-4.
78. Anand PS, Kamath KP, Anil S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(19):5639.
79. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(2):239-45.
80. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016;21(S1):3-7.
81. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(8):1698-709.
82. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, Tu Y-K, Liao W-C, Wu M-S, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-24. e5.
83. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181(4):1359-63.
84. Martín de Argila C, Boixeda D, Valdezate S, Mir N, Bárcena R, Gisbert J, et al. *Helicobacter pylori*, los grupos sanguíneos ABO y el factor Rhesus. *REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS*. 1998;90:263-8.
85. Robertson M, Cade J, Savoia H, Clancy R. *Helicobacter pylori* infection in the Australian community: current prevalence and lack of association with ABO blood groups. *Internal medicine journal*. 2003;33(4):163-7.
86. Henriksson K, Uribe A, Sandstedt B, Nord CE. *Helicobacter pylori* infection, ABO blood group, and effect of misoprostol on gastroduodenal mucosa in NSAID-treated patients with rheumatoid arthritis. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38(9):1688-96.
87. Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bamford KB. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *International journal of epidemiology*. 1997;26(4):880-7.

88. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes & Control*. 2013;24(2):209-15.
89. Dorji D, Dendup T, Malaty HM, Wangchuk K, Yangzom D, Richter JM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Bhutan: the role of environment and Geographic location. *Helicobacter*. 2014;19(1):69-73.
90. Lim SH, Kwon J-W, Kim N, Kim GH, Kang JM, Park MJ, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC gastroenterology*. 2013;13(1):104.
91. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. *Bmj*. 1997;315(7121):1489-92.
92. Replogle ML, Glaser SL, Hiatt RA, Parsonnet J. Biologic sex as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in healthy young adults. *American journal of epidemiology*. 1995;142(8):856-63.
93. Cardenas VM, Graham DY. Smoking and *Helicobacter pylori* infection in a sample of US adults. *Epidemiology*. 2005;16(4):586-90.
94. Jarosz M, Dzieniszewski J, Dabrowska-Ufniaz E, Wartanowicz M, Ziemiński S. Tobacco smoking and vitamin C concentration in gastric juice in healthy subjects and patients with *Helicobacter pylori* infection. *European Journal of Cancer Prevention*. 2000;9(6):423-8.
95. Forman D, Coleman M, De Backer G, Elder J, Møller H, Da Motta LC, et al. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut*. 1993;34(12):1672-6.
96. Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, Romero-Gallo J, et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2017;gutjnl-2016-311685.
97. Teves PAM, Medina JIS, Espinoza Z-IG, Salgado EM. Actitud del médico frente a la infección por *Helicobacter pylori* en su práctica clínica. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2017;22(3).
98. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67.

99. Reyes CV, Céspedes NML, Jiménez LM, Castillo AR. Ozonoterapia como tratamiento alternativo en los pacientes con úlcera duodenal y helicobacter pylori positivo. *MULTIMED Revista Médica Granma*. 2017:800-6.
100. Yan-Quiroz EF, Sampe MAO, Vilela-Guillén E, Morales REV. Helicobacter pylori como factor de riesgo de úlcera péptica sangrante. *PUEBLO CONTINENTE*. 2016;22(1):189-97.
101. Basiri Z, Safaralizadeh R, Bonyadi MJ, Somi MH, Mahdavi M, Latifi-Navid S. Helicobacter pylori vacA d1 genotype predicts risk of gastric adenocarcinoma and peptic ulcers in northwestern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(4):1575-9.
102. Ramos Muñoz WC, Venegas Ojeda DO, Medina Osis JL, Guerrero León PC, Cruz Martínez A. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. p. 108-.
103. Rodríguez ACC, Urday C, Ramon W, Espinoza J, Velarde H, Rodríguez I, et al. Lesiones Gástricas Preneoplásicas y Helicobacter Pylori en Despistaje Endoscópico para Cáncer Gástrico en Población de Nivel Socioeconómico Medio y Alto. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2017;29(3):218-25.
104. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *International journal of cancer*. 2015;136(2):487-90.
105. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer letters*. 2014;345(2):196-202.
106. Wotherspoon A, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, Isaacson P. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *The Lancet*. 1991;338(8776):1175-6.
107. Asenjo L, Gisbert J. Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en el linfoma MALT gástrico: una revisión sistemática. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2007;99(7):398-404.
108. Wotherspoon AC, Diss T, Pan L, Isaacson P, Doglioni C, Moschini A, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *The Lancet*. 1993;342(8871):575-7.
109. Raderer M, Wöhrer S, Kiesewetter B, Dolak W, Lagler H, Wotherspoon A, et al. Antibiotic treatment as sole management of Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma: a single center experience with prolonged follow-up. *Annals of hematology*. 2015;94(6):969-73.

110. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia—symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013;10(3):134.
111. Vinaccia S, QUICENO J, Medina A, Castañeda B, Castelblanco P. Calidad de vida, resiliencia, percepción y conducta de enfermedad en pacientes con diagnóstico de dispepsia funcional. *Acta Colombiana de Psicología*. 2014;17(1).
112. Otero W, Gómez Zuleta M, Otero L. Enfoque del paciente con dispepsia y dispepsia funcional: actualización. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2014;29(2).
113. Delaney B, Ford A, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Estrategias de tratamiento inicial para la dispepsia (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008(3).
114. Faya MS, Muñoz JD. Enfermedad por reflujo gastroesofágico: aspectos actuales etiopatogénicos y diagnósticos. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2001;2001(93/2):114-9.
115. Gisbert JP, Piqué JM. Indicaciones y consecuencias de la erradicación de *Helicobacter pylori* en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Medicina clínica*. 2005;124(18):697-709.
116. de Ardila AH. Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2009;24(1).
117. Hernández DBPr, Albis R, Galiano MT, de Molano BM, Rincón R, Ovalle LFP, et al. Prevalencia de síntomas del reflujo gastroesofágico y factores asociados: una encuesta poblacional en las principales ciudades de Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2017;31(4):337-46.
118. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017;22(1).
119. Ono Y, Shiozaki A, Yoneda N, Yoneda S, Yoshino O, Saito S. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(7):1212-6.
120. Arias E, Arakaki N, Martinetto H, Sevlever GE, Ameriso SF. Abstract TP110: *Helicobacter Pylori* Infection and Genetic Factors as Determinants of Carotid Plaque Stability. *Am Heart Assoc*; 2017.
121. Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter*. 2017;22(S1).

122. Han M-L, Chen J-H, Tsai M-K, Liou J-M, Chiou J-M, Chiu M-J, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and cognitive impairment in the elderly. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017.
123. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 1995;109(1):136-41.
124. Castro-Fernández M, Sanchez-Munoz D, Garcia-Diaz E, Miralles-Sanchiz J, Vargas-Romero J. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer disease: rapid urease test and histology. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2004;96(6):395-401.
125. Lee J, Breslin N, Fallon C, O'morain C. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(5):1166-70.
126. Laine L, Lewin D, Naritoku W, Estrada R, Cohen H. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal endoscopy*. 1996;44(5):523-6.
127. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(6):1438.
128. Shady MMA, Fathy HA, Ali A, Galal EM, Fathy GA, Sibaii H. Comparison of serum IgG antibody test with gastric biopsy for the detection of *Helicobacter Pylori* infection among Egyptian children. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2015;3(2):303.
129. Moncayo JI, Santacruz JJ, Álvarez AL, Franco B, López MA, Ángel A, et al. Comparación de métodos diagnósticos en la infección por *Helicobacter pylori* en Quindío, Colombia. 2013.
130. Puig del Castillo I, Calvet Calvo X, Segura F. Eficacia del tratamiento guiado por cultivo en la infección por *Helicobacter pylori*. 2016.
131. Bedoya IJ, Alvarez A, Moncayo JI, Guaca YM, Santacruz JJ. Comparación cualitativa de diferentes medios de cultivo y condiciones de siembra para el aislamiento primario de *Helicobacter pylori* a partir de biopsia gástrica obtenidas de pacientes dispépticos. *Revista Médica de Risaralda*. 2017;23(2):29-33.
132. Ildelfonso VE, Peinado HT, Borja CM, Cavero AB, Elera LV, Sánchez VA, et al. Validación del test rápido de la ureasa para la detección del *Helicobacter pylori* en el

Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú Validation of the rapid urease test for the detection of *Helicobacter*. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2017;37(1):53-7.

133. Martínez Leyva L, Gutiérrez Cowan B, Rodríguez BL, Reyes Zamora O, Varona Linares Y, Páez Suárez D. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* mediante serología, histología y cultivo. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2016;45(3):344-53.

134. Boltin D, Ben-Zvi H, Perets TT, Kamenetsky Z, Samra Z, Dickman R, et al. Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: has the tide turned? *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(2):522-7.

135. 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. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;59(6):1235-43.

136. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. 2010;19(4).

137. Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter pylori* Therapy from a Meta-analytical Perspective. *Helicobacter*. 2007;12(s2):50-8.

138. O'Connor A, Fischbach W, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2016. *Helicobacter*. 2016;21 Suppl 1:55-61.

139. Martínez JD, Henao SC, Lizarazo JI. Resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* en América Latina y el Caribe. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2014;29(3).

140. Chang JY, Shim K-N, Tae CH, Lee KE, Lee J, Lee KH, et al. Triple therapy versus sequential therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *BMC gastroenterology*. 2017;17(1):16.

141. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2012;5:23.

142. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia–Pacific consensus guidelines for *helicobacter pylori* infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(10):1587-600.

143. MALFERT HEP, Bazzoli F, Delchier J. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:905-13.

144. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and

metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter*. 2011;16(2):139-45.

145. Torres DC. Eficacia de la Terapia Secuencial en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gen*. 2011;65(2):85-91.

146. Gutiérrez O, Otero W, Cardona H, Quintero F, Orozco C, Sánchez L. Terapia cuádruple con furazolidona como tratamiento de rescate para la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Col Gastroenterol*. 2003;18:222-8.

147. Venereo Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana de medicina militar*. 2002;31(2):126-33.

148. Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepción)*. 2006(494):161-72.

149. Babu S, Vasanthi B, Nandini R. A randomized open label comparative clinical study of vitamin C and vitamin e as add on therapy to standard treatment in the management of symptomatic *helicobacter pylori* infection. *Indian journal of pharmacology [Internet]*. 2013; 45:[S70 p.].

150. Héctor AL, Clavijo C, Herrera C. Capacidad antioxidante de frutas y verduras cultivados en Chile. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2006;56(4):361.

151. Valdés F. Vitamina C. *Actas dermo-sifiliográficas*. 2006;97(9):557-68.

152. Hou L, Wang H, Sartori S, Gawron A, Lissowska J, Bollati V, et al. Blood leukocyte DNA hypomethylation and gastric cancer risk in a high-risk Polish population. *International journal of cancer [Internet]*. 2010; 127(8):[1866-74 pp.].

153. Pita Rodríguez G. Funciones de la vitamina E en la nutrición humana. *Rev cuba aliment nutr*. 1997;11(1):46-57.

154. Márquez M, Yépez C, Naranjo RS, Rincón M. Aspectos básicos y determinación de las vitaminas antioxidantes E y A. *Investigación clínica*. 2002;43(3).

155. Febles Fernández C, Soto Febles C, Saldaña Bernabeu A, García Triana BE. Funciones de la vitamina E: actualización. *Revista Cubana de Estomatología*. 2002;39(1):28-32.

156. Cabrera TC, Serrano DS. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2014;14(1).

157. Bui D, Brown HE, Harris RB, Oren E. Serologic Evidence for Fecal–Oral Transmission of *Helicobacter pylori*. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2016;94(1):82-8.


158. Wex T, Venerito M, Kreutzer J, Götze T, Kandulski A, Malfertheiner P. Serological prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2011;18(12):2109-12.
159. Zhang M, Zhou Y-Z, Li X-Y, Tang Z, Zhu H-M, Yang Y, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in elderly people in the Beijing region, China. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(13):3635.
160. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(11):784-9.
161. Sachs G, Scott DR. *Helicobacter pylori*: eradication or preservation. *F1000 medicine reports*. 2012;4.
162. Boehnke KF, Brewster RK, Sánchez BN, Valdivieso M, Bussalleu A, Guevara M, et al. An assessment of drinking water contamination with *Helicobacter pylori* in Lima, Peru. *Helicobacter*. 2018.
163. Hamrah MH, Hamrah MS, Hamrah MH, Kanda M, Hamrah AE, Dahi AE, et al. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in Dyspeptic Patients in Andkhoy Afghanistan. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2017;18(11):3123.
164. Suzuki H. *Helicobacter pylori*-Associated Upper Gastrointestinal Symptoms: FD or HpD? : Springer; 2017.
165. García Capote E, Crespo Ramírez E, Guanche Garcell H. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes atendidos en consulta de gastroenterología. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 2014;18(3):453-62.
166. López J, Alonso J, Salgado Ramírez AM. Hallazgos clínicos endoscópicos e histopatológicas de los pacientes infectados por *helicobacter pylori* en el consultorio de especialidades del Instituto Salvadoreño del Seguro Social: Universidad de El Salvador; 2014.
167. Saico P, María A. Correlación entre los hallazgos endoscópicos y diagnóstico histopatológico de infección activa por *helicobacter pylori* en clínica Arequipa, 2010-2014. 2015.
168. Zhang Z, Farthing M. *Helicobacter pylori* in gastric malignancy: role of oxidants, antioxidants and other co-factors. *Helicobacter pylori*: Springer; 2000. p. 513-24.
169. Hagag AA, Amin SM, El-Fiky RB, El-Sayad ME. Study of Serum Levels of some Oxidative Stress Markers in Children with *Helicobacter pylori* Infection. *Infectious disorders drug targets*. 2017.


170. Lane DJ, Jansson PJ, Richardson DR. Bonnie and Clyde: Vitamin C and iron are partners in crime in iron deficiency anaemia and its potential role in the elderly. *Aging* (Albany NY). 2016;8(5):1150.
171. Alcázar L. Impacto económico de la anemia en el Perú. GRADE; Acción contra el Hambre; 2012.
172. Tarqui-Mamani C, Sanchez-Abanto J, Alvarez-Dongo D, Espinoza-Oriundo P, Jordan-Lechuga T. Prevalencia de anemia y factores asociados en adultos mayores peruanos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2015;32(4):687-92.
173. Sezikli M, Çetinkaya Z, Güzelbulut F, Yeşil A, Coşgun S, Kurdaş O. Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* [Internet]. 2012; 37(3):[282-5 pp.].

CAPÍTULO X

ANEXOS

AUTORIZACIÓN DE LA REALIZACION DEL ESTUDIO EN EL HOSPITAL

 Humanizando la Seguridad Social

 80 años Unidos para ti 1938 - 2016

"Año de la consolidación del Mar de Grau"
"Año de la Conmemoración del Octogésimo Aniversario de la Creación de la Seguridad Social en el Perú"

CARTA N° 218 -SM- DM-HIIT-RATAR-ESSALUD-2016

Tarapoto, 20 AGO 2016

SEÑOR:

**DR. MIGUEL E. AREVALO VILA
JEFE DE OFICINA DE CAPACITACION
RED ASISTENCIAL TARAPOTO
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD
PRESENTE.-**

RECIBIDO
Folio: 22 AGO 2016
Fecha: 22 AGO 2016
Hora: 12.29 pm P.H.
Firma:

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD
RED ASISTENCIAL TARAPOTO
Comité de Capacitación**

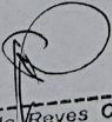
ASUNTO : AUTORIZACION PARA PROYECTO DE TESIS

REF. : CARTA N° 65-CCDI-D-RATAR-ESSALUD-2016

Grato es dirigirme a usted para expresarle mi cordial saludo y en mérito al documento de la referencia, esta Jefatura autoriza al estudiante **SR. WILDOR SAMIR CUBAS LLALE**, para realizar su proyecto de tesis en el servicio de Gastroenterología de esta Sede Hospitalaria; desde el mes Julio hasta el mes de Noviembre del presente año.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,


Dr. Romulo Reyes Cahua
Jefe Servicio de Medicina
Red Asistencial Tarapoto

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD
RED ASISTENCIAL TARAPOTO
Comité de Capacitación**

PROVEIDO N° 95 CCAPAC-D-RATAR-ESSALUD-2016

Pase a: _____
Para: _____
_____ con conocimiento y
finos
_____ 24/08/2016
Jefe Comité de Capacitación

RRC/fjsf.
CC: Archivo.
NIT: 1281-2016-4770

**RED ASISTENCIAL TARAPOTO - ESSALUD
Servicio de Medicina**

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL PROTOCOLO DE TESIS



PERU

Ministerio de
Salud

Instituto de Gestión de
Servicios de Salud

Hospital Nacional Docente
Madre Niño "San Bartolomé"

Of. de Apoyo a la Docencia
e Investigación

DECENIO DE LAS PERSONAS CON INCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Consolidación del mar de Grau"

Lima, 20 de octubre de 2016

OFICIO N° 1057-2016-OADI--HONADOMANI-SB

WILDOR SAMIR CUBAS LLALLE

Investigador Principal

Presente. –

Exp. N° 13508-16

Tengo el agrado de dirigirme a usted para saludarlo cordialmente y a la vez manifestarle que el Protocolo de Ensayo Clínico titulado:

"TASA DE ERRADICACIÓN DEL HELICOBACTER PYLORI CON LA ADICIÓN DE ANTIOXIDANTES (VIT C Y E) COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA TERAPIA TRIPLE ESTÁNDAR EN PACIENTES DEL AREA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL ESSALUD II TARAPOTO.OCTUBRE-DICIEMBRE-2016".

Diseño del Estudio: Experimental-Ensayo Clínico Fase III/Controlado/Ciego/ Prospectivo/ Aleatorio.

Nivel: Aplicativo

Observaciones:

1. Las observaciones han sido levantadas correctamente.
2. El planteamiento del estudio y la metodología, incluyendo el análisis estadístico propuesto para la evaluación de los resultados son apropiados para el proyecto.

Conclusión

Al respecto el proyecto N°13508-16. Es aprobado por el Comité de Ética Institucional e Investigación de manera expedita.

Nos es propicia la oportunidad para renovar los sentimientos de nuestra mayor consideración.

Atentamente.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO
"SAN BARTOLOME"

.....
Méd. J. Gonzalo Moscoso MD PhD (UK)
CMP. 7718

Gonzalo Moscoso PHD(UK)
Revisor

EVL/vma
cc.archivo

Av. Alfonso Ugarte 825 4to piso Lima – Perú

Teléfono 2010400- anexo 162

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. DATOS GENERALES:

1. Fecha:
2. Nombre:
3. Fecha de nacimiento: / / Edad:
4. Sexo: Masculino Femenino:
5. Estado civil:
6. Nivel educativo:
7. Dirección:
8. Número telefónico:

II. ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA:

1. ¿Reside en el distrito de Tarapoto?
 Sí No
2. ¿Ha fumado o fuma cigarrillos actualmente?
 Sí No
3. ¿Ha recibido tratamiento previo para *Helicobacter Pylori*?
 Sí No
4. ¿Ha recibido tratamiento con inhibidor de bomba de protones, Antagonistas de receptores h2 o preparados de bismuto 2 semanas previas y Antibióticos 4 semanas previas al estudio?
 Sí No
5. ¿Ha presentado Sangrado de Tubo Digestivo Superior durante los últimos 12 meses previos?
 Sí No
6. Paciente con enfermedad o disfunción clínica hepática o renal.
 Sí No
7. Paciente con cáncer gástrico avanzado o cirugía gástrica previa.
 Sí No

8. Paciente con alergia conocida a alguno de los medicamentos a utilizar.

Sí

No

9. Paciente con Diabetes Mellitus o alguna enfermedad inmunológica

Sí

No

10. Paciente en gestación o lactancia

Sí

No

11. Datos adicionales:

III. DIAGNÓSTICO:

A. Endoscópico:

Enf. Úlcera Péptica

Gastropatía

Adenocarcinoma

Otro :

B. Histopatológico:

Mucosa gástrica normal

Gastritis crónica activa

Metaplasia

Hiperplasia linfoide

Displasia

Cáncer gástrico

Otro:

IV. PACIENTE SELECCIONADO PARA LA INVESTIGACIÓN:

Sí

No

HOSPITAL DEL SEGURO SOCIAL (ESSALUD) DE TARAPOTO

