



**Universitat de les
Illes Balears**

INCIDENCIA DE LA ÚLCERA PEPTICA EN LA POBLACIÓN MENORQUINA

MARIA DE LOS REYES GRANDÍO GARCÍA

(LICENCIADA EN FARMACIA, 1998, UNIVERSIDAD DE GRANADA)

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición Humana y Calidad de los Alimentos
de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

JULIO, 2016

Firmas

Autor

MARIA DE LOS REYES GRANDÍO GARCÍA

06/07/2016

[Fecha]

Certificado

JORDI OLIVER OLIVER

[Nombre]

Tutor del Trabajo

Certificado

[Nombre]

Cotutor del Trabajo

Aceptado JOSEP ANTONI TUR MARI

[Nombre]

ESTUDIO PROSPECTIVO SOBRE ULCERA PEPTICA Y DIETA EN LA POBLACION MENORQUINA
(ESTUDIO IUPME)

María Reyes Grandío García *§(1), Responsable del centro de salud “Dalt Sant Joan”*(2), Responsable del Centro de salud “Es Banyer”*(3), Responsable del Centro de Salud “Canal Salat”*(4), Servicio de gastroenterología del Hospital Mateo Orfila*(5).

*Investigador principal

§ Coordinador del estudio

- (1) Farmacéutica comunitaria
- (2) Médico titular, medicina de familia y comunitaria.
- (3) Médico titular, medicina de familia y comunitaria.
- (4) Médico titular, medicina de familia y comunitaria.
- (5) Médico especialista en gastroenterología.

RESUMEN

IUPME, es un estudio longitudinal, de cohorte, prospectivo, realizado en Menorca y coordinado por la Consellería de Salut del Govern de las Islas Baleares (IB-SALUT). Se iniciará en 2017 con la captación de pacientes, recogida de datos, y resultados analíticos en tres centros de atención primaria de la isla, ubicados en Mahón, Alaior, y Ciutadella. Se ha estudiado una muestra de 1031 individuos, seleccionando aquellos que son portadores de H. Pylori, y clasificados según su dieta y nutrición, en individuos que siguen un modelo de dieta mediterránea, y otros que no. Con los resultados que se obtengan, es decir, identificación de casos de úlcera péptica (UP) durante un periodo de 8-10 años, se pretenderá demostrar si la Dieta Mediterránea disminuye la incidencia de la UP en individuos portadores de esta bacteria, así como, el papel protector de la dieta mediterránea frente al desarrollo de esta enfermedad.

Palabras Clave: Estudio de cohorte, úlcera péptica (UP), Dieta Mediterránea.

ABSTRACT

PROSPECTIVE STUDY OF PEPTIC ULCER DISEASE AND DIET IN THE MENORCAN POPULATION (IUPME).

IUPME, it is a longitudinal prospective cohort study, conducted in Menorca and coordinated by the government of the Balearic Islands (IB-SALUT). It will begin in 2017 with patient recruitment, data collection, nutritional information and analytical results in three primary care centers of the island, located in Mahón, Alaior, and Ciutadella.

We have studied a population sample of 1031 individuals, those individuals who are positive carriers of the bacteria H. Pylori, have been classified according to their diet and nutrition, in individuals who follow a Mediterranean diet model, and others who do not follow. With the results that we will get, ie, identifying casses of peptic ulcer (UP) in positive carriers for a long period of time about 8-10 years, we will try to show if the Mediterranean diet decreases the

incidence of UP, and the protective role of the Mediterranean diet against the development of the disease.

Key words: cohort study, peptic ulcer disease (UP), Mediterranean diet model

INTRODUCCIÓN

La Úlcera Péptica (UP), es una lesión con pérdida circunscrita de tejido que alcanza las capas mucosa, submucosa y muscular, (estómago o duodeno) con escasa o nula tendencia a la cicatrización. Se ha calculado que entre el 5 y 10% de la población general, presentará una úlcera péptica en algún momento de su vida, y al menos el 50% de los pacientes que ya hayan sido diagnosticados de esta enfermedad, presentarán una recaída en 5 años. La etiología o causa de la enfermedad, es debido a un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos. Se considera factores agresivos la secreción de ácido gástrico, los tratamientos farmacológicos con AINEs, y la infección por *H. pylori* que es la causante de la mayoría de los casos. En los países desarrollados, la infección por este agente patógeno es poco frecuente en la infancia, aumentando gradualmente en función de la edad, llegando a alcanzar niveles del 30% de infestación a los 30 años de edad, valor que se mantiene constante a edades mayores. En los países en vías de desarrollo, la infestación llega a valores cercanos al 70% independientemente de la edad.

H. Pylori se encuentra en más de un 90% de los pacientes con úlcera duodenal y entre el 60-80% de los pacientes con úlcera gástrica. La *H. pylori* es un tipo de bacteria que tiene la capacidad de infectar alrededor de dos tercios de la población mundial, y se conoce que esta enfermedad puede ser asintomática hasta en el 50% de los adultos. Una vez que la bacteria coloniza el aparato gastrointestinal humano puede producir en pocas semanas o meses gastritis superficial crónica, la cual al cabo de varios años o incluso décadas puede degenerar en úlcera péptica o adenocarcinoma gástrico. Cabe destacar que sólo entre un 10-20% de las personas infectadas por el *H. Pylori* desarrollarán en algún momento de su vida úlcera péptica. Sería lógico y razonable preguntarnos, a que es debido a que esta bacteria no cause problemas en la mayoría de los casos, y sí puede provocar enfermedades en algunas personas. La nutrición podría ser el mecanismo de defensa en aquellos individuos que estando infectados no desarrollan, ni manifiestan la enfermedad.

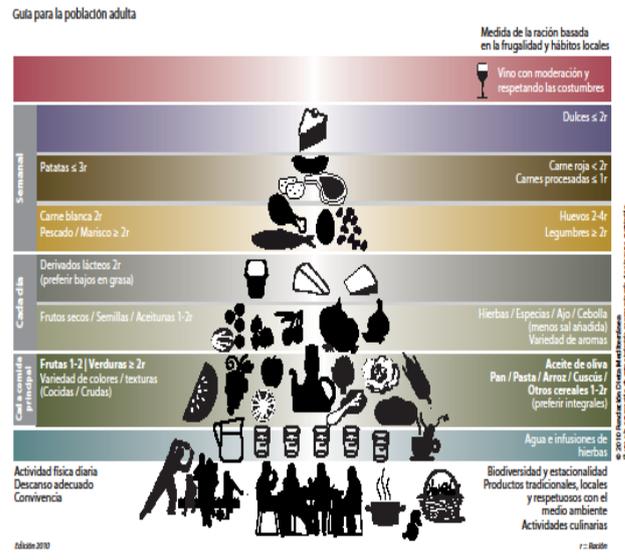
La polémica sobre predisposición genética o no genética, así como la influencia de factores de riesgo en la aparición de la UP, han sido las cuestiones básicas que me he planteado a la hora de elegir y elaborar este estudio.

Ningún estudio ha demostrado hasta la fecha que el tabaco, el estrés o la dieta sean factores etiológicos de la UP, aunque el tabaquismo activo sí parece influir negativamente en la cicatrización de la úlcera y en la aparición de recidivas. Aunque la evidencia disponible a la fecha, sí permite definir un perfil de riesgo dietético para desarrollar Cáncer Gástrico (CG). El CG es considerado la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo, donde la dieta, (bajo consumo de frutas, vegetales no feculentos, *allium*, y leguminosas, elevado consumo de carnes procesadas, alimentos salados, así como un aumento en el consumo de sal), elevada ingesta de alcohol, tabaco, y la infección por *H. pylori*, determinan un gran número de casos de esta enfermedad.

La dieta mediterránea es una valiosa herencia y patrimonio cultural que representa mucho

más que una pauta nutricional. Este modelo se asocia a un menor índice de obesidad abdominal, que predice el riesgo de diabetes, hipertensión, infarto o de accidente cerebrovascular entre otras enfermedades.

Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual



JUSTIFICACIÓN

Aunque no existen datos epidemiológicos ni experimentales que demuestren alguna relación entre la dieta, consumo de café y alcohol con la UP, sería razonable cuestionarse que un estudio que relacionara ambas variables sería beneficioso para nuestro SNS, debido a la elevada prevalencia de la enfermedad en estos momentos. Aunque la mortalidad de la enfermedad es muy baja, en 1985 se evaluaron en España los costes directos e indirectos de la UP en 125.000 millones de pesetas, y la ranitidina (fármaco utilizado en el tratamiento), fue el fármaco más vendido en todo el mundo en 1991. Estos datos económicos acompañados de otros que sugieren que entre un 5-15% de las personas padecerán al menos una vez en su vida los síntomas y/o complicaciones de una UP, nos permiten comprender la importancia que tiene esta enfermedad para los pacientes, médicos de Atención Primaria, para los gastroenterólogos, toda la comunidad científica, el SNS, y la industria farmacéutica.

ANTECEDENTES Y BIBLIOGRAFÍA

Ningún estudio ha demostrado que la dieta sea un factor etiológico de la Úlcera Péptica, de ahí mi propuesta en este estudio, que relaciona el papel protector de la Dieta Mediterránea frente

a la UP. ¹Patrones dietéticos ricos en azúcares, almidones refinados, ácidos grasos trans o saturados, pobres en frutas, verduras, granos enteros, y ácidos grasos omega 3, pueden causar la activación del Sistema Inmune innato, muy probablemente por la producción de citoquinas pro-inflamatorias asociadas con una reducción en la producción de citoquinas antiinflamatorias. La adopción de este patrón de dieta mediterránea, podría contrarrestar los efectos de varios marcadores de la inflamación producidos por la presencia de H. Pylori y por una dieta que se aleja de este modelo, disminuyendo así por ejemplo la secreción de circulante y biomarcadores celulares implicados en enfermedades asociadas con la inflamación crónica de bajo grado como el cáncer.² La infección por H. pylori, induce una respuesta inflamatoria mixta en la mucosa gástrica caracterizada por la infiltración de Linfocitos T y B, polimorfonucleares, y macrófagos. Las cepas de H. Pylori cagA positivas estimulan mayor migración de polimorfonucleares cuya activación se caracteriza por la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-8, IL-6, IL-1 β , factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, IL-2, IL-2R)³. Una subclase de linfocitos T (Th₃), reducen el grado de inflamación a través de la producción de citoquina antiinflamatoria IL-10, por tanto influyen en el resultado de la infección por H. pylori. La cantidad de citoquinas producidas, modulan el tipo y la severidad de la inflamación. La respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica inducida por H. pylori causa gastritis crónica simple, úlcera duodenal (15-20%), y cáncer gástrico (1%).⁴⁵⁶ Muchos estudios en cambio, sí relacionan cáncer gástrico y dieta, además la OMS categoriza al H. Pylori como agente carcinogénico tipo I para esta enfermedad. ⁴Estudios sobre cáncer gástrico demuestran que la infección por H. Pylori es más frecuente en países en vías de desarrollo como India, Pakistán y Bangladesh que en países asiáticos más desarrollados como China y Japón, sin embargo la frecuencia de cáncer gástrico es comparativamente menor en estos países en vías de desarrollo. Hasta el momento la mayoría de los estudios estaban centrados en el factor bacteriano, mientras que otros factores como la dieta no se le había dado la atención que se merece como factor relacionado con H. Pylori asociado a carcinogénesis gástrica.⁵ La suplementación a largo plazo con una mezcla de vitamina C, vitamina E y Selenio en la provincia de Shandong (China), fue estadísticamente significativa asociada con una mortalidad reducida de cáncer gástrico y cáncer esofágico.

HIPÓTESIS

La incidencia de la Úlcera Péptica es menor en aquellos individuos que siguen un Modelo de Dieta Mediterránea.

OBJETIVOS

El Objetivo general es determinar la posible influencia de la Dieta Mediterránea en la incidencia de la Úlcera Péptica.

Objetivos específicos:

- a) Analizar el grado de adherencia al modelo de dieta mediterránea, en la población menorquina estudiada.

- b) Detectar portadores de H. pylori, e informar sobre posibles signos de alarma y sintomatología recurrente como acidez, dolor abdominal, gastritis, náuseas, vómitos y heces muy oscuras. Prevalencia de H. Pylori en la población menorquina estudiada.
- c) Relacionar otras variables de exposición como el tabaquismo, con la Úlcera Péptica.
- d) Comparar el modelo de dieta mediterránea con otras dietas o modelos nutricionales, y analizar su posible papel protector frente a la UP producida por H. pylori.

METODOLOGÍA

Población de referencia o ámbito de estudio

Las dos causas más frecuentes de la UP, son la infección por Helicobacter pylori y el consumo de AINEs. Nos centraremos como causa principal, la infección por H. pylori, descartando el consumo de antiinflamatorios no esteroídicos.

-Población de referencia: Población Española.

-Población blanco: Residentes de la Isla de Menorca, ambos sexos entre 30-60 años. (31.317 hab)

-Población en estudio: Muestra de individuos, ambos sexos, entre 30-60 años de edad, distribuidos en 3 centros de atención primaria (1031 hab):

1) Zona Mahón- Centro de Salud Dalt San Joan.

C/ Fornells nº 107

Maó-Mahón

2) Zona Centro- Centro de Salud Es Banyer.

C/ Mestre Duran S/N

Alaior

C/ Sant Antoni M^a Claret S/N

Ciutadella de Menorca

Criterios de inclusión y exclusión

Estarán excluidos del estudio:

- a) Pacientes diagnosticados de UP, o con antecedentes de UP y/o hemorragia digestiva.
- b) Pacientes con enfermedades graves.
- c) Embarazadas.
- d) Pacientes que utilicen de forma concomitante dos AINEs, de un AINE junto con corticoesteroides o con anticoagulantes.

Estarán incluidos en el estudio:

- a) Pacientes sanos, ambos sexos, entre 30-60 años de edad.
- b) Positivos frente a H. pylori (asintomáticos).
- d) Haber expresado su consentimiento para participar en el estudio por escrito.

Tamaño muestra

Para calcular el tamaño de la muestra de nuestra población en estudio, utilizamos la fórmula siguiente (muestreo aleatorio simple):

$$n_0 = Z^2 \times p \times q / e^2 \quad n' = n_0 \times (1 + (n_0 - 1) / N)$$

Donde:

$e = 3\%$ (error máximo permitido)

$1 - \alpha = 95\%$ (nivel de confianza) por tanto $Z = 1,96$

$p =$ proporción $\approx 0,5$ $p + q = 1$ $q = 1 - 0,5 = 0,5$

$n_0 =$ tamaño de la muestra inicial

$$n_0 = (1,96)^2 \times (0,5) \times (0,5) / (0,03)^2 = 1067$$

Conocemos N , que es el tamaño de la población o número de habitantes entre 30-60 años de la Isla de Menorca. N es obtenida a partir de los datos de pirámides poblacionales correspondientes a cada municipio. Así pues, según la página web Foro-Ciudad.com observamos:

+pirámide poblacional de Mahón según el padrón 2014; población total 28560 hab, de los cuales 13334 hab tienen entre 30-60 años.

+pirámide poblacional de Ciutadella de Menorca según el padrón 2015; población total 29098 hab, de los cuales 13753 hab tienen entre 30-60 años.

+pirámide poblacional de Alaior según el padrón 2014; población total 9162 hab, de los cuales 4230 pertenecen a dicho intervalo de edad.

Una vez que conocemos N , resultado de la suma de los habitantes de las tres poblaciones dentro de la franja de edad de la población que se pretende estudiar (30-60 años), obtendremos el valor de n' $N = 31.317$

$$n' = 1031$$

El tamaño de la muestra para nuestro estudio será 1031 individuos, hombres y mujeres dentro de este intervalo de edad.

De estos 1031 individuos seleccionaremos aquellos que sigan los criterios de selección.

	$n\%$	n'_i
Dalt San Joan	42,57%	439
Es Banyer	13,51%	139
Canal Salat	43,92%	453
	100%	1031

$n\% =$ porcentaje de participantes para cada centro de salud

$n'_i =$ número de participantes para cada centro de salud

Diseño del estudio

IUPME tiene un diseño epidemiológico, observacional, analítico, de cohortes, que parte de

individuos expuestos a un modelo de dieta no mediterránea y otros que sí la siguen. Es longitudinal, ya que la relación de las variables se buscará a lo largo del tiempo, y prospectivo donde se estudiará la incidencia de la Úlcera Péptica a partir del factor de riesgo (dieta). En las consultas de atención primaria, los médicos de familia, seleccionaran aquellos individuos que obedecen criterios de selección (teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión), y los clasificarán en los dos grupos o poblaciones, en función de los resultados obtenidos en la encuesta alimentaria. Estas dos poblaciones, que no tienen la enfermedad de interés (UP), serán seguidas durante un período de tiempo para observar la frecuencia con que la enfermedad aparece en cada una de ellas. Tendrá como objetivo medir la influencia de la dieta mediterránea (variable de exposición o factor de riesgo) en la incidencia de la Úlcera Péptica (variable resultado o de estudio).

Recogida de datos

La fase de reclutamiento tiene lugar en las consultas de los centros de salud, a través de los médicos adheridos a este proyecto de investigación.

1) En primer lugar; El médico debe ir captando los participantes mediante una entrevista personal y preguntas sobre su estado de salud actual, antecedentes, historial farmacológico, y su hábito al tabaco (fumador, no fumador, exfumador). Se les explicará el objetivo del proyecto de investigación, el desarrollo del proyecto, así como, los criterios de selección de los participantes. Como he dicho anteriormente, estos individuos tienen que obedecer criterios de inclusión y por supuesto no tienen que estar dentro de los grupos de exclusión. Por lo tanto, el médico pondrá especial atención a los pacientes que acuden a su consulta, entre 30-60 años de edad, aparentemente sanos, sin antecedentes de UP y no medicados de forma crónica con antiinflamatorios (AINEs). Una vez obtenida la muestra lo más equitativa posible de hombres y mujeres, les solicitaremos por escrito su conformidad para participar en este estudio epidemiológico.

2) Debemos seleccionar aquellos pacientes portadores de *H. pylori*. Para ello les realizaremos para la detección de la infección mediante técnicas no invasivas, la prueba del aliento. Cabe destacar que un estudio transversal descriptivo llevado a cabo en la Comunidad de Madrid en el año 2007 mostró que la prevalencia de la infección por esta bacteria en una población sana de esta ciudad fue del 60,3%.

Prueba del aliento con urea marcada con un isótopo de carbono

Es un método cualitativo que se basa en la actividad ureasa de *H. pylori*. La urea ingerida vía oral está marcada con C^{13} , y en presencia de la bacteria *H. Pylori* esta urea se descompone en CO_2 y NH_3 . El dióxido de carbono (marcado) producido, es transportado a través de la sangre hasta los pulmones donde se eliminará con la espiración.

Para la realización de esta prueba, hay que informar al paciente que no debe tomar antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol) en las 4 semanas anteriores al examen, no puede fumar ni realizar ejercicio físico y permanecer en ayuno durante las 6-8 h previas a la prueba. La prueba se realizará en el centro de salud, donde se procederá a la toma de una muestra de aliento basal y otra tras la administración de 100 mg de urea- C^{13} (UBTest[®], Otsuka Pharmaceutical, España). El aumento del ^{13}C en el aliento se expresa como una diferencia absoluta entre el cociente $^{13}C/^{12}C$ antes de la administración (toma basal) y 20 minutos después de la toma de urea- ^{13}C . Si el valor $\Delta^{13}CO_2$ es igual o superior a 2,5 por 1000 el test es positivo y el sujeto se considera infectado

por H. Pylori. El método muestra una sensibilidad del 98,2% (IC95%: 94,8-99,6%) y una especificidad del 97,9% (IC95%: 88,9-99,9%) cuando se compara con un patrón de referencia basado en métodos invasivos, según consta en ficha técnica.

3) Test de Adherencia a la Dieta Mediterránea. Cuestionario de Actividad Física. (Anexo I y Anexo II).

El test Predimed de adherencia a la Dieta Mediterránea, es un breve instrumento de 14 preguntas que valorará sobre la adherencia de nuestros participantes a este modelo nutricional. Este test deberá ser contestado el mismo día en que se resuelva positivamente la Prueba del aliento. Es un test que relacionará el consumo de alimentos vegetales, aceite de oliva, cereales, carnes rojas y alimentos procesados, con métodos culinarios tradicionales, y estilos de vida saludables. Se solicitará conjuntamente un cuestionario de Actividad Física (IPAQ).

Para los adultos de esta franja de edad (30- 60 años), la actividad física consiste en actividades recreativas o de ocio, desplazamientos o paseos a pie o en bicicleta, tareas domésticas como la jardinería o cultivar el campo, deportes o ejercicios programados como ir al gimnasio.

4) Registro dietético de 3 días

Los recordatorios dietéticos, registros, historias dietéticas y métodos de frecuencia de consumo de alimentos han sido todos utilizados efectivamente en este tipo de estudios. Solicitaremos un Diario dietético / Registro de 3 días incluyendo un festivo. En este cuestionario irán anotando todos los alimentos y bebidas, todos los ingredientes de cada receta, las cantidades de cada uno de ellos utilizando medidas caseras (cuchara sopera, vaso de agua, plato hondo) o pesándolos, y los procesos culinarios utilizados.

Una vez recopilado todos los datos de encuestas, cuestionario, y registro dietético procederemos los investigadores a realizar el adecuado tratamiento de los datos y clasificar a estos sujetos en dos grupos de población, en función del factor de exposición (dieta). Además dentro de la población que sigue una dieta mediterránea, la dividiremos en tres subgrupos en función de la puntuación de la encuesta de adherencia, (0-4 puntos, 5-8 puntos, mayor o igual a 9). Nuestra cohorte será estudiada durante un amplio período de tiempo (8-10 años), donde periódicamente (cada año), se mantendrá un contacto entre el médico o responsable del seguimiento del proyecto, preferiblemente en cada centro de salud o vía telefónica, donde se informará de la posible aparición de síntomas de alarma de UP, así como de cambios de estilos de vida, aparición de nuevas enfermedades, etc.

Aquellos pacientes que durante este período presenten síntomas de alarma como malestar abdominal, dolor sordo o ardiente, que se presenta cuando el estómago está vacío, breve alivio al ingerir alimento, o con la toma de antiácidos, molestias que van y vienen por varios días o semanas, pudiendo incluir pérdida de peso, hinchazón, náuseas, vómitos, eructos, falta de apetito, heces sanguinolentas o negras, vómito con sangre o vómito que parece poso de café, deberán ser remitidos al hospital Mateu Orfila para realizarse una endoscopia.

A través del responsable del proyecto a nivel hospitalario, se llevará un registro de aquellos pacientes donde la endoscopia haya demostrado la existencia de UP.

Variables

Tenemos dos variables analíticas;

- Variable analítica 1 o independiente: Factores de exposición; en este caso es la dieta, sexo, actividad física.

- Variable analítica 2 dependiente: Variable de estudio, variable resultado o evento de interés; Úlcera Péptica.

- Variable de confusión; confunden la relación entre la variable dependiente e independiente; tabaquismo

Análisis de datos

La base del análisis de un estudio de cohorte es la evaluación de la ocurrencia de un evento en términos de enfermedad (UP) resultante del seguimiento en el tiempo, como consecuencia de haber estado expuesto o no al factor de riesgo (dieta). Cuando existe una asociación positiva entre la exposición y el evento, se esperaría que la proporción del grupo expuesto a una dieta no mediterránea que desarrolló la enfermedad fuera mayor que la proporción del grupo expuesto a una dieta mediterránea.

	Dieta no Mediterránea	Dieta Mediterránea
UP (SI)	a	b
UP (No)	c	d
	m_1	m_0

- Razón de Incidencia acumulada

$$(RIA) = (a / a + c) : (b / b + d)$$

El resultado se expresaría de la siguiente manera: Los sujetos con dieta no mediterránea tienen X veces mayor riesgo de presentar Úlcera Péptica.

-Razón de tasas de incidencia

(RTI) = TI_1 / TI_2 El resultado se expresaría de la siguiente manera: La velocidad de ocurrencia de la UP es X veces más alta en el grupo de sujetos con adherencia a una dieta no mediterránea que en el grupo de sujetos con adherencia a una dieta mediterránea.

Esto sucede cuando el estudio presenta pérdidas en el seguimiento, por abandono, cambio de domicilio, muerte por causa diferente al evento de estudio, agotamiento de recursos financieros etc, los tiempos de seguimiento son desiguales. Una forma de tratar periodos de seguimiento variable es con el análisis basado en tiempo-persona. En estos casos, se puede utilizar el promedio de tiempo contribuido por la totalidad de sujetos de la cohorte. Las unidades son por ejemplo, años-persona, días-persona. El tiempo-persona de seguimiento en los sujetos expuestos a una dieta no mediterránea se conoce como tp_1 , donde se calculará la tasa de incidencia para este grupo $TI_1 = a / tp_1$. Se hará de la misma manera para el grupo de expuestos a dieta mediterránea $TI_0 = b / tp_2$

-Odds ratio

$$(OR) = a \times d / b \times c$$

Constituye otra forma de cuantificar la asociación entre 2 variables dicotómicas. Se expresaría de la siguiente manera:

Entre los que presentan UP hay X veces más probabilidad de no seguir una dieta mediterránea que de seguirla. Por otro lado, cuando los odds en ambos grupos son pequeños (inferiores al 20%), el odds ratio se aproxima bastante al Riesgo Relativo.

El odds de UP en el grupo de dieta no mediterránea = a/c

El odds de Up en el grupo de dieta mediterránea = b/d

Tabla 1: Distribución de casos de UP por sexo en los centros de salud, de acuerdo con las categoría de puntuación obtenida en el test de adherencia a la Dieta Mediterránea

Puntuación Test adh Med	Hombres			Mujeres		
	0-4	5-8	>9	0-4	5-8	>9
N (%)						
Dalt S.Joan						
Es Banyer						
Canal Salat						

Tabla 2: Distribución de casos de UP por sexo, según los hábitos tabáquicos y de acuerdo con la categoría de puntuación obtenida en el test de adherencia a la Dieta Mediterránea.

Puntuación Test adh Med	Hombres			Mujeres		
	0-4	5-8	>9	0-4	5-8	>9
Fumador						
No-fumador						
Ex-fumador						

Tabla 3: Distribución de los casos de UP por sexo, según la actividad física y en función de la categoría de puntuación obtenida en el test de adherencia de la Dieta Mediterránea

Puntuación Test adh Med	Hombres			Mujeres		
	0-4	5-8	>9	0-4	5-8	>9
Actividad Física Alta						
Actividad Física mod						

Actividad Física baja o inactiv						
---------------------------------	--	--	--	--	--	--

Tabla 4: Hazard ratios para todos los casos de UP asociadas con categorías de puntuación obtenida en el test de adherencia a la Dieta Mediterránea.

Puntuación	Miembros Cohorte	Casos	HR ^a (95% CI)
Test adh Med			
Hombres			
0-4			
5-8			
>9			
Mujeres			
0-4			
5-8			
>9			
Ambos Sexos			
0-4			
5-8			
>9			

La OR es una mirada a una relación en un momento temporal, prescindiendo de lo que ha pasado en el recorrido hasta llegar allí, es decir el OR es una mirada estática, mientras que el HR es una mirada dinámica, cuantifica la posición relativa de una función de riesgo respecto de otra. Es un cociente de funciones. Si el HR= 1, observamos que la curva de supervivencia y la función de riesgo para los dos tipos de dieta están superpuestas. Si el HR está por encima o por debajo de 1, significará que una dieta tiene más riesgo que la otra. Por tanto la HR es una relación entre curvas, entre funciones.

Tanto en OR como en HR hay que prestar siempre mucha atención qué está en el numerador del cociente y qué está en el denominador de la relación, porque que sea la OR o la HR mayor que 1 o menor que 1, cambia completamente el sentido de la relación.

Podemos también realizar un análisis múltiple ajustando simultáneamente variables mediante la Regresión de Poisson, así podemos evaluar el efecto de la variable en estudio controlando variables de confusión.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES

- Es un estudio complejo, en realidad abarca dos estudios, el primero que estudia la prevalencia de H. pylori en la población de Menorca entre 30-60 años, y un segundo estudio que es el estudio de cohorte prospectivo que medirá la incidencia de UP en esta población.
- Este tipo de estudios requiere de un tamaño grande de muestra.
- Es muy costoso, puesto que se requiere mucho tiempo, especialmente cuando se realiza de manera prospectiva.
- El seguimiento puede ser difícil, y las pérdidas pueden influir en los resultados. Las pérdidas

de seguimiento deben ser consideradas como una fuente probable de sesgo de selección, en especial cuando las tasas de seguimiento difieren entre individuos expuestos o no expuestos (que no siguen una dieta mediterránea o si la siguen).

-El modo en que se obtiene la información sobre el factor de exposición, y el modo en que se determina en la población en estudio la ocurrencia de la enfermedad (UP), puede dar lugar a sesgos de información.

-Es muy importante en este estudio no producir sesgos de confirmación diagnóstica en la prueba del aliento, al limitar este estudio a los portadores frente a H. Pylori.

-Se deberá contemplar en la etapa de planeamiento el control de las variables de confusión (tabaquismo).

PLAN DE TRABAJO

1-La fecha inicial del proyecto es otoño de 2017, se iniciará con la fase de reclutamiento en los tres centros de salud de la Isla de Menorca. Esta fase durará aproximadamente 9-12 meses:

- Primera toma de contacto con individuos entre 30-60 años, ambos sexos, que acuden a la consulta de atención primaria (1031 individuos). Se descartarán, aquellos que presenten una enfermedad grave, los que consuman de forma crónica AINEs, aquellos con antecedentes de UP y embarazadas. Se informará sobre el estudio así como de la prueba del aliento a realizar a las 4 semanas siguientes.

– Una vez realizada la prueba del aliento, y haberse resuelto positivamente, ya habremos obtenido finalmente el número de individuos que siguen estrictamente todos los criterios de inclusión. Podríamos determinar la prevalencia de H. Pylori en esta muestra de población, aunque este no sea el objetivo principal de nuestro estudio. En este mismo momento en el centro de salud, deberán responder la encuesta de adherencia a la dieta Mediterránea, y la encuesta de actividad física. Además les entregaremos las hojas correspondientes a un registro dietético de 3 días (incluyendo un festivo), que una vez rellenas correctamente en casa, serán entregadas en el centro de salud en un plazo máximo de 15 días.

– Tratamiento de los datos obtenidos, valoración y clasificación de los individuos en dos poblaciones: Una población A que no sigue una dieta mediterránea, y una población B que sigue este modelo dietético. Hay que evitar sesgos de información y selección.

2-Se espera que entre Junio-Septiembre de 2018 haya finalizado la fase de reclutamiento, y procedamos a estudiar la incidencia de UP (aparición de casos nuevos de Úlcera Péptica) en estas 2 poblaciones durante un tiempo aproximado de 8-10 años. Estos casos de UP, detectados por endoscopia a través del servicio de gastroenterología del hospital Mateu Orfila, serán debidamente registrados.

3-Se mantendrá anualmente un contacto con todos los individuos, o bien por vía telefónica, o bien con cita previa en el centro de salud correspondiente.

4-El proyecto finalizará en 2027, con la presentación de los resultados y su discusión.

EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

Equipo multidisciplinar de un farmacéutico comunitario, médicos de atención primaria, y médicos especialistas en gastroenterología, creado para la realización de este proyecto.

comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?

A: 4 o más cucharadas (1 punto)

B: 2-3 cucharadas

C: 0-1 cucharadas

Pregunta 3: Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = ½ ración) 1 ración= 200 gramos.

A: 2 o más raciones (1 punto)

B: 1 ración

C: 0 raciones

Pregunta 4: Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?

A: 3 o más raciones (1 punto)

B: 1-2 raciones

C: 0 raciones

Pregunta 5: Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración= 100-150 g)

A: 1 ración o más

B: 0 raciones (1 punto)

Pregunta 6: Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12g)

A: 1 ración o más

B: 0 raciones (1 punto)

Pregunta 7: Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?

A: 1 ración o más

B: 0 raciones (1 punto)

Pregunta 8: Bebe usted vino? Cuánto consume a la semana? (1 copa=100 ml)

A: 7 o más vasos (1 punto)

B: 3-6 vasos

C: 0-2 vasos

Pregunta 9: Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150g)

A: 3 o más raciones (1 punto)

B: 1-2 raciones

C: 0 raciones

Pregunta 10: Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato, pieza o ración: 100-150 g de pescado; 4-5 piezas: 200 g marisco)

A: 3 o más raciones (1 punto)

B: 1-2 raciones

C: 0 raciones

Pregunta 11: Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana?

A: 2 raciones o más

B: 0-1 ración (1 punto)

Pregunta 12: Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30g)

A: 3 o más raciones (1 punto)

B: 1-2 raciones

C: 0 raciones

Pregunta 13: Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100-150 g)

A: Sí (1 punto)

B: No

Pregunta 14: Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?

A: 2 o más raciones (1 punto)

B: 1 ración

C: 0 raciones

Puntuación Total obtenida: <9 baja adherencia >=9 buena adherencia

Anexo II

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

Nos interesa conocer el tipo de actividad física que usted realiza en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que destinó a estar activo/a en los últimos 7 días. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

1.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizo actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, ejercicios hacer aeróbicos o andar rápido en bicicleta?	
Días por semana (indique el número)	
Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)	<input type="checkbox"/>
2.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
3- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar	
Días por semana (indicar el número)	
Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)	<input type="checkbox"/>
4.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
5.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?	
Días por semana (indique el número)	
Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)	<input type="checkbox"/>
6.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>

VALOR DEL TEST:

1. Caminatas: $3 \times 3 \text{ MET}^* \times \text{minutos de caminata} \times \text{días por semana}$ (Ej. $3 \times 3 \times 30 \text{ minutos} \times 5 \text{ días} = 495 \text{ MET}$)
2. Actividad Física Moderada: $4 \text{ MET}^* \times \text{minutos} \times \text{días por semana}$
3. Actividad Física Vigorosa: $8 \text{ MET}^* \times \text{minutos} \times \text{días por semana}$

A continuación sume los tres valores obtenidos:

Total = caminata + actividad física moderada + actividad física vigorosa

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN:

- Actividad Física Moderada:
 1. 3 o más días de actividad física vigorosa por lo menos 20 minutos por día.
 2. 5 o más días de actividad física moderada y/o caminata al menos 30 minutos por día.
 3. 5 o más días de cualquiera de las combinaciones de caminata, actividad física moderada o vigorosa logrando como mínimo un total de 600 MET*.
- Actividad Física Vigorosa:
 1. Actividad Física Vigorosa por lo menos 3 días por semana logrando un total de al menos 1500 MET*.
 2. 7 días de cualquier combinación de caminata, con actividad física moderada y/o actividad física vigorosa, logrando un total de al menos 3000 MET*.

* Unidad de medida del test.

7.- Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?

Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
RESULTADO: NIVEL DE ACTIVIDAD (señale el que proceda)	
NIVEL ALTO	<input type="checkbox"/>
NIVEL MODERADO	<input type="checkbox"/>
NIVEL BAJO O INACTIVO	

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune Protective Effect of the Mediterranean Diet against Chronic Low-grade Inflammatory Diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014 Dec; 14(4): 245-254.
- 2-Martínez T, Hernández G, Bravo MM, Trujillo E, Quiroga A, Robayo JC, et al. Polimorfismos genéticos de interleucinas IL-1B-511, IL-1RN, IL-10, factor de necrosis tumoral e infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo en cáncer gástrico y úlcera duodenal en diferentes poblaciones en Colombia. *Rev. Méd. Chile* 2011; vol.139, n.10, pp. 1313-1321.
- 3-Holck S, Norgaard A, Bennedsen M, et al. Gastric mucosal cytokine responses in *Helicobacter*

pylori-infected patients with gastritis and peptic ulcers. Association with inflammatory parameters and bacterial load. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;36:175-80.

4-Syed Faisal Zaidi. Helicobacter pylori associated Asian enigma: Does diet deserve distinction? *World J gastrointest Oncol.* 2016 Apr 15; 8(4): 341-350.

5- Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, et al. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Mar 21; 104(6):488-92. doi: 10.1093/inci/djs003. Epub 2012 Jan 23.

6-Hernández-Ramírez RU, López-Carrillo L. Dieta y cáncer gástrico en México y en el Mundo. *Salud Pública Méx* vol.56, n.5, pp.555-560. ISSN 0036-3634. 2014.

7-Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the Epic cohort. *Br J Cancer.* 2011 Apr 26; 104(9): 1493-1499.

8-Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Dietary α -linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr.* Vol. 85, no. 2, 385-391. 2007

9-Truyols Bonet J, Martínez Egea A, García Herola A. Úlcera Gástrica y Duodenal. Guía de Actuación Clínica en A.P. (www.san.gva.es/documents/2469...)

10-HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, Raúl U y LÓPEZ-CARRILLO, Lizbeth. Dieta y cáncer gástrico en México y en el mundo. Vol. 56, n.5, pp.555-560. 2014.

11-Monterey Gutiérrez P: Helicobacter pylori. La bacteria que más infecta al ser humano. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2001;15(1):42-54

12-Gisbert JP. Diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori. *Rev Clin Esp* 2000; 200:370-372

13-Martínez- González MA, Alonso A, Fidalgo JL. ¿Qué es un hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. *Med Clin (Barc).* 2008;131:65-72.

14-Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Barcelona: Elsevier, 2006.

15-Quantitative score of adherence to the Mediterranean diet. www.predimed.es

-OMS. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010. www.who.int

16- H. pylori y úlceras pépticas. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). www.niddk.nih.gov.

17-Sánchez Ceballos F, Taxonera Samsó C, García Alonso M, Alba López C, Sainz de los Terreros Soler L, Díaz-Rubio M. Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en población sana en la Comunidad de Madrid. *Rev. esp. enferm.* vol.99, no.9, pp.497-501. 2007.

18-Pérez-Páramo M, Albillos Martínez A, Ortiz Berrocal J. La prueba del aliento con urea marcada para el diagnóstico de la infección por H. pylori. *Rev. Esp. Med. Nuclear*, 17, 6 (455-467), 1998.

19-Hodge AM, Basset JK, Shivappa N, Hérbert JR, English DR, Giles GG, Severi G. Dietary inflammatory index, Mediterranean diet score, and lung cancer: a prospective study. *Cancer Causes & Control.* 2016 Jul;27(7):907-17

20-Downer MK, Gea A, Stamfer M, Sánchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, et al. Predictors of short-and long-term adherence with a Mediterranean-type diet intervention: The PREDIMED randomized trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016 Jun 14;13(1):67.

21-Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M, La Vecchia C. Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *Int J Cancer.* 2014 Jun 15;134(12):2935-41.

22-Qué es la dieta Mediterránea? Fundación Dieta Mediterránea. Dietamediterranea.com

23-Encuestas dietéticas. Modelos estandarizados- Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/data/cont/docs/429-2013-08-18-encuestas-dieteticas-modelos.pdf>

