

**MECANISMOS DE RESISTENCIA DE *Helicobacter pylori* A LOS ANTIBIÓTICOS
AMOXICILINA, CLARITROMICINA, LEVOFLOXACINA Y METRONIDAZOL**

CISNEROS MORENO SARA JANET



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
BACTERIOLOGÍA
Bogotá D.C.
Enero de 2009**

**MECANISMOS DE RESISTENCIA DE *Helicobacter pylori* A LOS ANTIBIÓTICOS
AMOXICILINA, CLARITROMICINA, LEVOFLOXACINA Y METRONIDAZOL**

CISNEROS MORENO SARA JANET

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar el título de

BACTERIOLOGO

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BACTERIOLOGÍA

Bogotá, D.C.

Enero de 2009

**MECANISMOS DE RESISTENCIA DE *Helicobacter pylori* A LOS ANTIBIÓTICOS
AMOXICILINA, CLARITROMICINA, LEVOFLOXACINA Y METRONIDAZOL**

CISNEROS MORENO SARA JANET

Director (a): ALBA ALICIA TRESPALACIOS RANGEL. Bact. MSc

Asesor (a): MARCELA M. MERCADO REYES. Bact. MEp.

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
Bogotá, D.C.
Enero de 2009**

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución N° 13 de Julio de 1946:

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por que las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

DEDICATORIA

Este proyecto se lo dedico de manera muy especial a mis padres y hermanas por su constancia y apoyo en los momentos difíciles que tuve que afrontar para lograr este proyecto de vida y que gracias a los valores y principios enseñados por mis padres pude salir adelante. Pero sobretodo le agradezco a Dios por acompañarme, protegerme y brindarme la oportunidad de culminar mi carrera.

Sara Janet Cisneros Moreno

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a mi familia y a las personas que de una u otra forma contribuyeron a mi formación profesional.

También a la doctora Alba Alicia Trespalacios, Directora, por su tolerancia, apoyo y conocimiento durante el desarrollo de mi trabajo de grado.

A la Doctora Marcela Mercado, Asesora, por su asesoría en el mejoramiento del énfasis del proyecto.

A la Pontificia Universidad Javeriana y a los docentes por brindarnos su conocimiento y apoyo para hacer de nuestra profesión una vocación.

Aquellas personas que se quedaron en este largo caminar en nuestras vidas.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

	Pag
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
TABLA DE CONTENIDO	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABLAS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
1- INTRODUCCIÓN	13
2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	14
2.1. <i>Helicobacter pylori</i>	14
2.1.1. Morfología	15
2.1.2. Identificación	15
2.1.3. Factores de Virulencia	16
2.1.4. Aspectos Patogénicos y Epidemiológicos	18
2.1.4.1. La Epidemiología	18
2.1.4.2. Patogénesis	20
2.1.5. Resistencia Antimicrobiana	22
2.1.6. Mecanismos de Resistencia	26
2.1.6.1. Resistencia a Metronidazol	26
2.1.6.2. Resistencia a Claritromicina	31
2.1.6.3. Resistencia a Amoxicilina	36
2.1.6.4. Resistencia a Levofloxacin	38
2.1.7. Tratamiento	40
3. JUSTIFICACIÓN	48
4. OBJETIVOS	50
4.1. Objetivo General	50
4.2. Objetivos Específicos	50
5. MATERIALES Y MÉTODOS	51
5.1. Diseño de la Monografía	51

5.2. Análisis de Información	51
5.2.1. Análisis de Esquemas de tratamiento	51
5.2.2. Descripción mecanismos y porcentajes de resistencia	51
5.2.3. Porcentaje de resistencia en mapa global	52
6. RESULTADOS	53
6.1. Esquema de Tratamiento	53
6.2. Mecanismos y Porcentajes de Resistencia	54
6.2.1. Porcentaje de Resistencia	54
6.2.2. Promedio Tasas de Resistencia	66
6.2.3. Mecanismos de Resistencia	67
6.3. Mapas con Porcentajes de Resistencia a los antimicrobianos	69
6.3.1. Porcentaje Resistencia al Metronidazol	69
6.3.2. Porcentaje de Resistencia a la Claritromicina	70
6.3.3. Porcentaje de Resistencia a la Amoxicilina	71
6.3.4. Porcentaje de Resistencia a la Levofloxacin	72
6.3.5. Análisis Estadístico	73
6.3.6. Intervalo de Confianza	73
7. DISCUSION DE RESULTADOS	74
8. CONCLUSIONES	78
BIBLIOGRAFÍA	79

LISTA DE FIGURAS

	Pag
Figura 1. Estructura del Metronidazol (<i>Mtz</i>)	27
Figura 2. Ubicación de las sustituciones de aminoácidos en RdxA en cepas aisladas de <i>Mtz</i> ^{RS}	29
Figura 3. Estructura general de los macrólidos	32
Figura 4. Pyrosequencing: secuenciación de las mutaciones en las posiciones 2142, 2143 y 2182 del gen 23S RNAr implicados en resistencia de <i>H. pylori</i> a la claritromicina:	35
Figura 5. Estructura de la Amoxicilina (<i>Amx</i>)	37
Figura 6. Estructura de la Levofloxacin (Lev)	38

LISTA DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Especies de <i>Helicobacter</i> y microorganismos relacionados.	14
Tabla 2. Frecuencia de Resistencia a Metronidazol y Claritromicina asociado con el sexo de los pacientes con <i>H. pylori</i> .	30
Tabla 3. Mutación puntual en el gen 23S RNAr, su CMI y el número de transferencias necesarias para detectar la mutación.	33
Tabla 4. Comparación del número de transferencias para la adquisición de resistencia a la claritromicina por la inducción de resistencia.	34
Tabla 5. Distribución genotípica de la Resistencia a Claritromicina .	34
Tabla 6. Indicaciones del Tratamiento Erradicador de la Infección por <i>Helicobacter pylori</i> .	41
Tabla 7. Terapias de Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> .	42
Tabla 8. Pauta terapéutica doble frente a <i>Helicobacter pylori</i> .	45
Tabla 9. Efectos adversos más frecuentes de la terapéutica erradicadora de <i>Helicobacter pylori</i>	45
Tabla 10. Mecanismo de resistencia de <i>H. pylori</i> al Metronidazol, Claritromicina, Amoxicilina y Levofloxacina.	75
Cuadro 1. Prevalencia de <i>Helicobacter pylori</i> en diferentes regiones de Colombia	18
Cuadro 2. Terapia de Erradicación recomendada para enfermedad por <i>Helicobacter pylori</i> en niños	44

RESUMEN

Helicobacter pylori es un BGN, asociado a enfermedades gastroduodenales, capaz de sobrevivir en el medio ácido gástrico del hombre y persistir durante toda la vida. La infección por *H. pylori* ocurre a nivel mundial donde la prevalencia varía entre países desarrollados de aquellos en vías de desarrollo dependiendo de las condiciones socioeconómicas. La resistencia a los antimicrobianos es una de las principales causas de fracaso del tratamiento en *H. pylori* y es en gran parte responsable de la disminución de las tasas de erradicación. Para el desarrollo de este trabajo se reunió y consignó por escrito la información existente sobre los mecanismos de resistencia de *H. pylori* a los antibióticos Amoxicilina, Claritromicina, Metronidazol y Levofloxacina, en las diferentes bases de datos. La resistencia al Metronidazol se debe a la mutación en el gen *rdxA* que codifica una enzima que reduce el *Mtz* en metabolitos activos. La resistencia a la Claritromicina ocurre por la mutación en el gen 23S RNAr en la región A2143G y A2142G. La Amoxicilina adquiere resistencia por la mutación de la proteína de unión a penicilinas (PBPs) 1, 2, y 3, especialmente en la PBP1. En la Levofloxacina la resistencia se debe a la mutación en el gen *gyrA* y *gyrB* que actúan rompiendo las cadenas del cromosoma bacteriano e impiden la replicación y transcripción del DNA bacteriano. El tratamiento para erradicar *H. pylori* depende del porcentaje de resistencia en cada región geográfica y es importante tener en cuenta que éstos alcancen tasas >90% de erradicación y los más mínimos efectos adversos.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a BGN, associated with gastroduodenal diseases, able to survive in the acidic conditions of Gastric man and persist throughout life. Infection by *H. pylori* occurs worldwide where the prevalence varies among developed countries to those developing depending on the socio-economic conditions. Antimicrobial resistance is a major cause of treatment failure in *H. pylori* and is largely responsible for the decline in the rates of eradication. For the development of this work met and appropriated by writing the existing information on the mechanisms of resistance of *H. pylori* to antibiotics Amoxicillin, clarithromycin, metronidazole and levofloxacin, in different databases. Metronidazole resistance is due to the *rdxA* mutation in the gene that encodes an enzyme that reduces the *Mtz* in active metabolites. The resistance to clarithromycin occurs because the mutation in the gene 23S RNAr in the region A2143G and A2142G. The Amoxicillin acquires resistance by the mutation of the protein binding to penicillins (PBPs) 1, 2 and 3, especially in the PBP1. In the levofloxacin resistance is due to a mutation in the gene *gyrA* and *gyrB* acting breaking the chains of the bacterial chromosome and prevent the replication and transcription of bacterial DNA. Treatment to eradicate *H. pylori* depends on the percentage of resistance in each geographical region and is important to bear in mind that these rates reach 90% eradication and the most minimal side effects.

1. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa asociada con enfermedades gastroduodenales como gastritis severa, úlcera péptica activa, linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado de malignidad y cáncer gástrico. Se ha encontrado que la infección por *H. pylori* suele presentarse inicialmente durante la infancia y puede llegar a persistir durante toda la vida aunque su eliminación natural también se ha descrito. Esta infección suele adquirirse por contacto interpersonal, pero el contacto con animales o con agua contaminada también se ha considerado como fuentes potenciales.

La resistencia de este microorganismo puede estar clasificada en varias clases: a) Resistencia natural (o primarias), que se define como la incapacidad intrínseca de un antimicrobiano para erradicar la infección, la mayoría de las veces debido a un efecto que impide la penetración del compuesto; b) la resistencia adquirida, la cual se desarrolla a los antibióticos en las bacterias que inicialmente fueron susceptibles; y c) la resistencia a otro tipo de drogas que puede estar específicamente relacionada con cepas de *H. pylori* que muestran la susceptibilidad *in vitro* y la resistencia *in vivo*, donde la causa principal de ésta es el antibiótico, que presenta dificultades para acceder al sitio de la infección en concentraciones lo suficientemente elevadas como para dar lugar a un efecto antibacteriano (Pajares García J.M. *et al.*, 2007). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios demuestran que la presencia de *H. pylori* se relaciona con el progreso de los diferentes países, demostrándose que los países en vías de desarrollo presentan una cifra de infección mayor que en los países desarrollados.

En conclusión, el interés de este trabajo es describir de forma clara los diferentes mecanismos de resistencia y el porcentaje de prevalencia de *Helicobacter pylori* en las diferentes áreas geográficas, y de esta manera servir de ayuda informativa para el diseño de estudios posteriores sobre resistencia de este microorganismo a los antimicrobianos.

2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

2.1. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

El *Helicobacter pylori* fue descubierto en 1983 por *B.J. Marshall* y *J.R. Warren* que tras un cultivo de la mucosa gástrica, obtuvieron un microorganismo Gram negativo, que inicialmente fue denominado *Campylobacter pylori* pero tras investigaciones fue clasificado dentro del género *Helicobacter* donde además de *H. pylori* se encuentran al menos 11 especies aisladas de la mucosa gástrica e intestinal de otros mamíferos (ver tabla 1).

Tabla 1. Especies de *Helicobacter* y microorganismos relacionados

MICROORGANISMO	LOZALIZACIÓN	HUÉSPED
<i>Helicobacter pylori</i>	Estómago	Hombre, gato y monos
<i>H. felis</i>	Estómago	Perro y gato
<i>Gatrospirillum suis</i>	Estómago	Cerdo
<i>H. heilmanii</i> (<i>G. hominis</i>)	Estómago	Hombre, gato y perro?
<i>H. mustelae</i>	Estómago	Huerón
<i>H. acinonyx</i>	Estómago	Leopardo
<i>H. nemestrinae</i>	Estómago	Monos
<i>H. cinaedi</i>	Intestino	Hombre y roedores
<i>H. fennelliae</i>	Intestino	Hombre
<i>H. canis</i>	Intestino	Perro
<i>H. muridarum</i>	Intestino	Roedores
<i>H. rappini</i>	Estómago	Hombre
	Hígado	Oveja
<i>H. hepaticus</i>	Hígado	Perros
		Roedores

Tomado de: Versalovic J., et al, 1999. *Helicobacter*. Manual of Clinical Microbiology. ASM. Washington, 1999: P. 727-738.

Después del descubrimiento de este microorganismo los investigadores empezaron a evaluar y estudiar su asociación con las infecciones gastrointestinales debido a su capacidad de colonizar la mucosa gástrica del hombre a pesar de su medio ambiente tan hostil (bajo pH) ocasionando infecciones crónicas que pueden perdurar durante toda la vida a pesar de la respuesta inflamatoria e inmune desarrolladas por el huésped. Una de las patologías más importantes causadas por *H. pylori* es la gastritis, la cual tiene una frecuencia en la población general que

oscila de 2-40% dependiendo de la zona geográfica. La infección por el *H. pylori* puede llegar a causar una inflamación gástrica crónica que ocasionalmente es asintomática hasta llegar a provocar úlcera péptica y una úlcera duodenal mediada por la liberación de gastrina y la subsecuente hipersecreción de ácido clorhídrico (HCl). La reacción del huésped a la colonización por *H. pylori* lleva a la producción de una hiperplasia folicular linfoide o a la aparición de linfoma tipo MALT, Tejido linfoide asociado a la mucosa (Vallejos C., *et al*, 2003).

El proceso de la infección por *H. pylori* se puede clasificar en dos fases: 1) Fase aguda: donde la adquisición de la infección es principalmente por vía oral entre familiares y se relaciona con las malas condiciones higiénicas y socioeconómicas; y 2) Fase crónica: hace referencia a una respuesta linfocitaria adaptativa debido a la expresión de adhesinas vasculares (VCAM-1 e ICAM-1) que van facilitan la acción de los macrófagos en la mucosa y de esta forma iniciar una cascada de mecanismos que determinarán el tipo y la gravedad de la gastritis (Valenzuela J., 2004).

2.1.1. Morfología

Helicobacter pylori es un bacilo Gram negativo, curvado y microaerófilico que mide de 0.5-1.0 μm de ancho y 3 μm de largo. Su crecimiento es lento y toma de 5 a 7 días para poder observar y diferenciar sus colonias en los medios sólidos ricos en nutrientes como: peptona, triptona, extracto de levadura, glucosa y sales de cloruro de sodio y bisulfito de sodio, suplementados con sangre de caballo, suero fetal bovino (SFB) o ambos, que son necesarios para su crecimiento. Cuando se encuentra en la mucosa gástrica la podemos encontrar en una forma espiral mientras que en los medios artificiales su morfología es menos espiral (Alarcón T., *et al*, 2004). También posee de 4-8 flagelos polares recubiertos por una estructura lipídica como medida de protección para evitar su degradación por el medio ácido.

2.1.2. Identificación de *H. pylori*

Como medida de defensa el *H. pylori* posee una serie de características bioquímicas que le permiten adaptarse, defenderse y sobrevivir en el estómago. La ureasa es

uno de los factores de defensa más importante porque tiene la capacidad de hidrolizar la urea y de neutralizar el ácido del estómago y de esta forma facilitar su supervivencia. También posee otras dos enzimas, la oxidasa y la catalasa, muy útiles para su identificación cuando crece en medios de cultivo; además de segregar proteasas, citotoxinas como interleuquinas (IL)-1-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), factor de activación plaquetaria (PAF), interferón gamma (INF γ), especies reactivas de oxígeno (ROS), lipopolisacáridos y fosfolipasas que atraen a los macrófagos y neutrófilos produciendo inflamación en la zona afectada (Hernández M., 2001).

En mayo del año 2000, *Sachs y colaboradores* describieron una proteína denominada Urell (Hernández M., 2001) con la capacidad de regular la transferencia de la urea del medio externo del estómago hacia el citoplasma a través de canales que mejoran el ingreso de urea al citoplasma del *H. pylori*, favoreciendo la producción de amonio necesario para neutralizar el periplasma o de lo contrario el *H. pylori* se hace vulnerable al pH del estómago y su supervivencia se vería afectada.

2.1.3. Factores de Virulencia

El *Helicobacter pylori* es un microorganismo que produce varios factores de virulencia debido a su gran variabilidad genética que le permite interactuar con otros factores ambientales para iniciar la infección. Los factores de virulencia que están más asociados con las enfermedades gástricas son los genes *cagA*, *vacA* e *iceA*. Diferentes estudios han demostrado que el gen *cagA* tiene una proteína de membrana externa denominada Proteína Asociada a la Citotoxina (CagA) que aunque su función es aún desconocida, su presencia junto con el gen *cagA* tienen una responsabilidad parcial de los mecanismos de señalización que conducen al desarrollo de gastritis activa crónica, gastritis atrófica y úlcera péptica y aumenta el riesgo de cáncer gástrico. El gen *vacA* se asocia con la expresión de citotoxinas, su estructura está compuesta por dos regiones, la región señal (s), dividida en tres subtipos, s1a, s1b y s2, asociados a enfermedades como úlcera péptica y cáncer gástrico; y la región media (m), que se clasifica en dos alelos: el alelo tipo m1 (para

cepas con actividad citotóxica) y el alelo tipo m2 (para cepas sin actividad citotóxica). El gen *iceA* (inducido por contacto con el epitelio) con una estructura similar a una endonucleasa de restricción, también se ha sugerido como marcador en la predisposición de úlcera péptica.

Otros factores que se han relacionado como mediadores para facilitar la infección de *H. pylori* se describirán a continuación:

- **Estructura Curvoespilar:** le permite al *H. pylori* introducirse a través de la capa del moco gástrico actuando de forma similar a un sacacorchos y favoreciendo por tanto el acercamiento a las células parietales gástricas.
- **La Movilidad:** la presencia de sus flagelos le confieren al *H. pylori* una gran movilidad y facilidad para desenvolverse en la viscosidad del moco gástrico, el cual, con sus características fisicoquímicas, es uno de los principales mecanismos de defensa del huésped.
- **Actividad de la Ureasa:** La ureasa le facilita a la bacteria sobrevivir en el medio ácido del estómago por su capacidad de hidrolizar la urea y producir amonio mecanismo necesario para mantener la alcalinidad del medio y permitir la sobrevivencia de la bacteria (donde sólo requiere el 5% de O₂ para sobrevivir).
- **Actividad de la Catalasa y el Superóxido dismutasa:** estas enzimas protegen a la bacteria frente a los factores tóxicos de los metabolitos (H₂O₂) producidos en las reacciones de peroxidación de los ácidos grasos saturados, mecanismos oxidativos de defensa, tanto de los macrófagos como de los neutrófilos del huésped.
- **Capacidad de adherencia:** la membrana que recubre los flagelos desempeña un importante papel en la protección de los flagelos y en su adherencia. Posee una gran variedad de adhesinas que reconocen de forma específica a los receptores de la mucosa gástrica.
- **Inhibición de la Secreción ácida:** su mecanismo de acción no es bien conocido, pero se sabe que es una proteína termolábil que no es tóxico para el epitelio gástrico, con una acción antisecretora sobre las células parietales.

- **Capacidad hidrófoba:** Esta característica le confiere una mayor afinidad por la mucosa gástrica, facilitando su penetración.
- **Microaerofilia:** el *H. pylori* necesita oxígeno (O₂) a bajas concentraciones que oscila entre 2-8% para su buen crecimiento, ambiente que le permite su supervivencia en el interior de la mucosa gástrica debido a que la tensión de O₂ es baja, y lo protege de los efectos del pH bajo y de la respuesta celular del hospedero (Forné B.M., 2001).

2.1.4. Aspectos Patogénicos y Epidemiológicos

2.1.4.1. La epidemiología

La infección por *H. pylori* ocurre a nivel mundial donde la prevalencia varía entre países desarrollados de aquellos en vías de desarrollo. Se ha encontrado cifras bajas de *H. pylori* en países desarrollados como Francia (25%), y un incremento de la prevalencia hasta del 80% en países como Nigeria o India afectando principalmente en la infancia, contrario a lo que existe en los países avanzados donde la prevalencia es baja en las primeras décadas de la vida, para ir aumentando progresivamente a partir de la 4^a-5^a décadas, circunstancia ésta que *Banatvala, y cols.*, se lo atribuyen al efecto generacional que se produce en relación al progreso en los últimos años en dichos países (Pueyo A., *et al*, 1998).

La mayoría de los países industrializados cuentan con ciudades en donde el desarrollo no es tan alto y la prevalencia de *H. pylori* es mayor, un ejemplo de esto ocurre en España que cuenta con unas cifras que van desde 36% en una determinada comarca valenciana hasta el sorprendente 84% referido por *Carballo* al área de Guadalajara mientras que en Madrid la cifra más acorde es del 53% (Pueyo A., *et al*, 1998). En Chile, la prevalencia de infección oscila entre 60% y 79%, dependiendo de la condición socioeconómica, de la educación y de las condiciones sanitarias de la población estudiada (Vallejos C., *et al*, 2007). En cuanto a la prevalencia en Colombia se ha investigado su presencia en muestras de biopsias gástricas y se ha llevado a cabo estudios seroepidemiológicos donde su prevalencia es mayor al 60% (ver Cuadro 1) (Bravo L., *et al*, 2003).

Cuadro 1. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en diferentes regiones de Colombia

Autor	Ciudad	Método diagnóstico	Edad (años)	Positivo /Total	% positivos
Cortés, <i>et al</i>	Cali 1987	Histología y cultivo	2-60	173/244	72.2
Carmona, <i>et al</i> . Citado por García, <i>et al</i> .	Cali 1988	Histología y cultivo	-	109/135	80.7
García, <i>et al</i> .	Medellín 1989	Histología y cultivo	-	110/164	67.1
Uribe, <i>et al</i> .	Bogotá 1989	Histología y cultivo y ureasa rápida	15-60	66/69	69.7
Citado por García, <i>et al</i> .	Bogotá 1989	Histología	15-60	47/68	69.1
Citado por García, <i>et al</i> .	Pasto 1989	Histología, ureasa rápida	>18	53/62	85.5
Correa, <i>et al</i> .	Pasto 1989	Serología (IgG ELISA)	Adultos	49/53	93.0
Correa, <i>et al</i> .	Cali 1989	Histología	Adultos	22/35	63.0
Citado por García, <i>et al</i> .	Bogotá 1990	Serología (IgG ELISA)	Adultos	22/35	63.0
Citado por García, <i>et al</i> .	Cartagena 1990	Histología	-	75/90	81.1
Citado por García, <i>et al</i> .	Bogotá 1990	Histología, cultivo ureasa	-	54/54	100.0
Uribe, <i>et al</i> .	Medellín 1991	Histología, cultivo método de agar-urea	-	62/64	96.9
Solorsa, <i>et al</i> .	Popayán 1991	Histología	56-75	1/30	3.3
Gutiérrez, <i>et al</i> .	Bogotá 1991	Histología 16-70	-	18/60	30.0
Vargas, <i>et al</i> .	San Gil 1992	Histología	Adultos	¿/30	
García, <i>et al</i> .	Cartagena 1994	Cultivo	>40	24/50	48.0
Arbeláez, <i>et al</i> .	Bogotá 1994	Cultivo e histología	22/79	63/90	70.0
Gutiérrez, <i>et al</i> .	Bogotá 1996	Histología y ureasa rápida	Adultos	10/18	60.0
Campuzano, <i>et al</i> .	Bogotá 1996	Histología y ureasa rápida	12-50	60/60	100.0
Alvarado, <i>et al</i> .	1996, Cinco comunidades indígenas; Meta,	Serología IgG	1-10	22/50	44.0
Arango, <i>et al</i> .	Vichada, Guainía y poblaciones aledañas incluyendo poblaciones de Boyacá Aldana, Nariño, 1996	Aglutinación látex	15-60	30/49	61.2
Goodman, <i>et al</i> .		Histología	Adultos	855/878	97.4
		Prueba de aliento ¹³ C-Urea	2-9	472/684	69

Tomado de: Bravo Luis E. M.D., *et al*, 2003. *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. Colombia Médica, 2003 Vol. 34 N° 3.

La prevalencia de la infección por *H. pylori* varía ampliamente entre diferentes grupos de la población y dentro de un mismo grupo. El riesgo de infección a lo largo de toda la vida en las personas que viven en países desarrollados es aproximadamente de 40% a 60%, pero llega a ser 90% o más en los países en vías de desarrollo, en los cuales más de 50% de la población está ya infectada a los 10 años de edad, mientras que en los países desarrollados sólo 5% a 10% de los niños están infectados a la edad de 10 años. Los inmigrantes en países desarrollados provenientes de países en vías de desarrollo presentan una mayor probabilidad de

tener la infección por *H. pylori* en comparación con los individuos nacidos (Bravo L., *et al*, 2003).

La infección por *H. pylori* en adultos suele ser crónica y no se cura sin un tratamiento específico, mientras que en la infancia su eliminación espontánea suele ser común. La tasa de adquisición de *H. pylori* en los países industrializados ha disminuido significativamente durante las últimas décadas, por lo que el continuo aumento de la prevalencia de *H. pylori* con la edad se debe principalmente a un efecto de cohorte, lo que refleja la transmisión más intensa en el momento de la infancia (Premoli G., 2004).

Según estudios la incidencia anual en los Estados Unidos se presenta entre 0.5-1.0% para menores de 10 años y aumenta hasta 50% en adultos. En países de Latinoamérica como Costa Rica y Brasil la incidencia anual es alta. En México se han observado regiones de mayor riesgo como las zonas altas del estado de Chiapas donde existen grupos indígenas con una alta incidencia de cáncer gástrico asociado a *H. pylori*. Otro estudio realizado en México en 1997 mostró que el 20% de los niños de 1 año de edad presentaban anticuerpos contra *H. pylori* y que la seropositividad aumenta hasta 50% en los niños de 10 años de edad alcanza un 80% en adultos jóvenes entre los 18-20 años de edad demostrando su adquisición a una edad temprana demostrándose que su adquisición suele ocurrir a una edad temprana (Morales M., *et al*, 2006).

En Suecia se realizó un estudio a niños desde los 6 meses hasta los 11 años, para evaluar la prevalencia de la infección, y como resultado se obtuvo una mayor prevalencia en los niños de 2 años (10%) y 4 años (7.5%) mientras que a los 11 años disminuye de una forma significativa (3%) (Parra T., *et al*, 2004).

2.1.4.2. Patogénesis

La presencia de *H. pylori* en el estómago suele asociarse con el aumento del riesgo para desarrollar úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma del estómago. Aunque la mucosa gástrica está bien protegida contra las infecciones bacterianas el *H. pylori*

está altamente adaptada a este nicho ecológico, con una única variedad de características que le permite la entrada en el moco, adherirse a las células epiteliales, evadir la respuesta inmune y, como consecuencia, la persistencia de su colonización y la facilidad de transmisión (Premoli G., 2004). La supervivencia del germen en la mucosa gástrica se lleva a cabo por una serie de mecanismos que incluyen:

- *Las adhesinas*, que le impiden ser arrastrado por el peristaltismo, la actividad ciliar o el recambio epitelial;
- Las enzimas bacterianas, como la *ureasa*, que transforma la urea en amonio produciendo un ambiente alcalino que lo protege de la acidez gástrica; la *lipasa* y la *proteasa*, que propician la desintegración del moco gástrico y la pérdida de la hidrofobicidad de la mucosa y de esta forma disminuir la capacidad de las células mucosas para secretar moco; y la *catalasa* y el *superóxido dismutasa* como línea de defensa ante polimorfonucleares activados (Alba P.R., et al, 2000).
- Los lipopolisacáridos que posee en su antígeno “O” los carbohidratos de Lewis “x” (Lex) y “y” (Ley) o ambos. Estos antígenos tienen una participación en la patogénesis, por un lado producen un mimetismo molecular que ayuda al microorganismo a evadir la respuesta inmune en el momento de la colonización en el estómago y así favorecer su permanencia; y por el otro lado, provoca una respuesta autoinmune contra los antígenos Lewis que expresa *H. pylori* y que son compartidos por las células eucariotes contribuyendo al daño directo o indirecto (Morales M., et al, 2006).

Luego de la infección por *H. pylori* el curso clínico es variable y depende tanto de factores bacterianos como del huésped. Una vez el *H. pylori* está presente en el huésped causa una continua inflamación de la mucosa gástrica provocando inicialmente una respuesta inflamatoria que consiste en el reclutamiento de neutrófilos, seguidos por los linfocitos T y B, las células plasmáticas, y los macrófagos aunque también participan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que inducen la apoptosis de las células epiteliales. Los genes del *H. pylori* inducen la formación de IL-8 y otras quimiocinas que atraen a los

neutrófilos, también está involucrado el factor de necrosis tumoral α y la IL-1 β y el interferón y participan en el incremento de la liberación de gastrina y de este modo inducir la producción de la secreción ácida. Algunas de las patologías que produce la infección de *H. pylori* es la formación del linfoma asociado a mucosas (MALT). La relación causal entre esta infección y la úlcera gástrica o duodenal ha sido demostrada por la influencia favorable de la erradicación del *H. pylori* en la evolución de la enfermedad ulcerosa. Los pacientes con una secreción ácida elevada son más propensos de tener gastritis antral que los predispone a úlceras duodenales mientras que los pacientes con una secreción ácida disminuida, generalmente desarrollan gastritis en el cuerpo del estómago, que los predispone a la úlcera gástrica hasta llegar a producir carcinoma gástrico (Premoli G., 2004).

2.1.5. Resistencia Antimicrobiana

La mayoría de las bacterias tienen la capacidad de adaptarse con rapidez a diversas condiciones para poder sobrevivir. Los microorganismos adquieren resistencia a los antimicrobianos por diferentes mecanismos como la aparición de mutaciones en genes cromosomales o por la adquisición horizontal de genes de resistencia. Las mutaciones espontáneas asociadas con la resistencia a casi todos los antimicrobianos puede generarse *in vitro* y varía según la especie bacteriana y el agente utilizado. Sin embargo muchos investigadores consideran que las mutaciones (cualquier cambio en la secuencia de ADN) son el único mecanismo que puede producir nuevas actividades y funciones genéticas en el mundo biológico, capaz de proporcionar un mecanismo para la evolución que explique el origen de la resistencia a los antibióticos.

La resistencia intrínseca a los antimicrobianos afecta a todos los miembros de una determinada especie o género de bacterias debido a la imposibilidad del antibiótico de alcanzar su sitio de acción, a la falta de afinidad por el sitio de acción, por la presencia de bombas de eflujo o de otros mecanismos de resistencia cromosómica. La conjugación, transformación o transducción son los principales medios para la adquisición de resistencia en los genes y puedan incorporarse a plásmidos,

transposones o integrones, o estar presente en *cassettes* genéticos liberados de otras células bacterianas muertas (Woodford N., *et al*, 2007).

La resistencia a los medicamentos antimicrobianos es una de las principales causas de fracaso del tratamiento en *H. pylori* y es en gran parte responsable de la disminución de las tasas de erradicación. Para evaluar la sensibilidad a los antibióticos se utilizan diversas técnicas como la prueba de dilución en agar considerada el *gold standard* por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS) para la identificación de cepas sensibles y resistentes a los antimicrobianos, y también está la Prueba de Difusión en agar, destacando la Prueba de E-test, recomendada por el *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC) por su buena correlación con el método de referencia, pero aunque ha demostrado ser fiable, en el caso del Metronidazol tiende a sobreestimar la presencia de resistencia por lo que su respuesta debe ser confirmada por el método de Dilución en Agar.

Las Pruebas moleculares (PCR, PCR-RFLP) que utilizan biopsias o heces permiten una detección mucho más rápida de la resistencia a los fármacos por su capacidad de detectar cambios específicos en el genoma del *Helicobacter pylori* amplificando los fragmentos de ADN usando PCR con iniciadores generados a partir de genes conocidos, seguido por digestiones con enzimas de restricción. La susceptibilidad (inhibición del crecimiento alrededor de la zona del disco) de los diferentes antibióticos varía, para la Claritromicina la resistencia es <19 mm, para el Metronidazol es <23 mm, para la Amoxicilina es <30 mm. Los mecanismos moleculares que evalúan la resistencia bacteriana a los antibióticos comúnmente utilizados son bien entendidos y continuamente están realizando estudios para evaluarlos y encontrar el mejor tratamiento.

La mayoría de las terapias establecidas para el *H. pylori* logran su erradicación y se obtienen buenos resultados en el tratamiento de las enfermedades gastroduodenales. La mejor terapia de erradicación para obtener esta respuesta ha sido la terapia triple que consiste en la administración de al menos 2 antibióticos (Amoxicilina, Claritromicina o Metronidazol) y una droga que disminuya la secreción

gástrica como los inhibidores de la bomba de protones, o el uso de un antagonista de los receptores de H₂.

Dentro de los antibióticos más utilizados para la erradicación de *H. pylori* encontramos la Amoxicilina, Claritromicina, Tetraciclinas, Metronidazol, pero su uso está determinado según las condiciones de resistencia del paciente y muchas veces de la patología. Se han realizado muchos estudios, los cuales han demostrado que:

- El Metronidazol (*Mtz*) es uno de los antibióticos al cual el *H. pylori* presenta mucha resistencia, que varía según la región, la edad y la enfermedad. En la India se ha reportado una resistencia al *Mtz* de 90%, en Estados Unidos y Europa Occidental del 50%, en Corea de 40.6% y en Chile en la VIII región alcanza un 41.8%.
- La Claritromicina (*Cl*) es ampliamente utilizado pero ha presentado diversas mutaciones puntuales en el dominio V del gen 23S ARN ribosomal que afecta la actividad peptidil transferasa. La creciente tasa de resistencia a Claritromicina observada en diversas regiones varía desde 5.9% en Corea, 7% en Brasil, 42.9% en niños y 11.1% en adultos en Tokio, en Estados Unidos varía entre 7-14%.
- En cuanto a la resistencia a la Amoxicilina (*Amx*), no ha sido muy bien informada aunque si se han encontrado casos de resistencia transitoria a este antibiótico.

El Omeprazol además de participar en la secreción ácida gástrica actúa directamente sobre el antibiótico evitando su inactivación incrementando la Concentración Mínima Inhibitoria y la Concentración del antibiótico en la mucosa, pero también puede actuar directamente sobre la bacteria inhibiendo la bomba de protones y aumentando el pH del medio. Su acción ha sido muy importante en las diferentes terapias de tratamiento que ha permitido obtener buenas tasas de erradicación de un 43-76%.

Son muchos los estudios que buscan la mejor terapia de erradicación para *H. pylori* y por eso se han implantado diversos esquemas de tratamiento. La evaluación de

los diferentes antibióticos disponibles para el tratamiento de *H. pylori* han obtenido diversas opiniones y aceptaciones según donde se utilicen debido a la resistencia que se presenta por el uso de éstos en otras enfermedades y a su fácil acceso.

Aunque la terapia de elección según el consenso de Maastricht III es la triple terapia (Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP) + 2 Antibióticos) su empleo en muchos países ha sido modificado. La prevalencia de la resistencia en los diferentes países varía según la población y su nivel socioeconómico. Los antibióticos que presentan más resistencia son el metronidazol y claritromicina. Para estudiar su patrón de sensibilidad en los pacientes se han hecho diversos estudios como el de Díaz-Regaño y cols., en España, que tras el estudio de 36 aislamientos clínicos de *H. pylori* midieron la CMI por el método de Difusión y Dilución en agar obteniéndose una resistencia al metronidazol de 35.7% por difusión y 36.1% por dilución y para la claritromicina del 21.4% y el 22.3%, respectivamente. En Portugal la resistencia al metronidazol es de 33% y 2.2% a Claritromicina y Amoxicilina (Fariña N. *et al*, 2007).

El Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá (Colombia) realizó un estudio para determinar la frecuencia de resistencia de *H. pylori* a amoxicilina, claritromicina, tetraciclina y metronidazol y buscar su correlación con el uso previo de éstos antibióticos. De los 84 cultivos positivos para *H. pylori* el 97.6% fueron resistentes a Metronidazol, el 85.7% a Tetraciclina, el 63.1% a Claritromicina y el 9.5% a la Amoxicilina, pero no encontraron relación entre el uso previo de los antibióticos y la resistencia (Yepes C., *et al*, 2008).

La resistencia a los antibióticos ha sido estudiada tanto en la población adulta como en los niños y se han encontrado variaciones en los índices de resistencia a Claritromicina y Metronidazol, donde la tasa de resistencia a Claritromicina fue 14.5% en adultos y 25% en niños diferencia que se ha relacionado con el uso de este antibiótico en enfermedades respiratorias en la infancia.

Los macrólidos se han considerado antibióticos con buena actividad *in vitro* frente a *H. pylori* puesto que su resistencia primaria ha sido baja en Europa (10-12%) pero

su resistencia secundaria ha aumentado hasta 70-100%. La resistencia primaria a metronidazol varía de 30-40% y la secundaria entre el 70-100% como consecuencia de su amplio uso como tratamiento en otras infecciones. En España ha surgido un aumento crucial en los últimos años que va desde 7.4% entre 1991 hasta 43.9% en 1999 (Duck William, *et al*, 2004). En Alemania durante 6 años (1995-2000) evaluaron 1644 aislados clínicos de *H. pylori* determinando la CMI por el método de E-test obteniendo una tasa global de resistencia primaria a Metronidazol de 26.5% y a Claritromicina de 2.2% sin variación durante el estudio (Wolle, Kathlen., *et al*, 2002). Se evaluaron la sensibilidad y resistencia de *H. pylori* en pacientes de Shiraz, India, a 7 fármacos comúnmente utilizados (Amoxicilina, Metronidazol, Claritromicina, Tetraciclina, Ciprofloxacino, Furazolidona, Co-amoxiclavina) encontrándose que el índice mundial de resistencia a *Cl*a es 0-44.7%, a *Mtz* 0-98% y a *Amx* de 0-41% (Kohanteb, J., *et al*, 2007).

2.1.6. Mecanismos de Resistencia

2.1.6.1. Resistencia a Metronidazol (*Mtz*)

El tipo más común de resistencia reportada en *H. pylori* es al metronidazol (*Mtz*), que ha sido investigado en varios países y se ha encontrado una amplia variación entre los países en vías de desarrollado y los países desarrollados. En Europa la resistencia oscila entre 6 y 40%, pero en África puede ser hasta de un 80%, y en Colombia puede llegar a un 86%. Esta resistencia puede deberse a la utilización indiscriminada de los nitroimidazoles para tratar algunas infecciones parasitarias y trastornos ginecológicos en poblaciones como la nuestra con una alta tasa de prevalencia (Gómez M., *et al*, 2007).

El Metronidazol es el principal componente de la familia de los 5-nitroimidazoles (ver figura 1). Comúnmente se utiliza para el tratamiento de varias infecciones por su acción frente a anaerobios y algunos microaerófilos. El *Mtz* se absorbe por vía oral y su concentración es de 1-2 horas después de su administración pero varía según la dosis. La dosis para Adultos es 500 mg/12h vía oral o intravenosa y en Niños es de 15-50 mg/kg/día (máximo 750 mg/día). En el tratamiento ginecológico el *Mtz* se

administra en supositorios con una vida media de 6-12 horas. Su importancia clínica se debe a que su distribución es amplia porque alcanza todos los tejidos y líquidos vía oral o intravenosa (saliva, bilis, huesos, hígado, pulmón, líquido peritoneal, semen y secreciones vaginales) y su eliminación es fundamentalmente por vía renal (60-80%). El mecanismo de acción del *Mtz* se centra en la capacidad de desestructurar el ADN que una vez presente en la célula mediante difusión pasiva es químicamente reducido por proteínas (exclusivas de parásitos, bacterias anaerobias y algunas microaerófilas) del metabolismo anaerobio que posteriormente produce pérdida de la estructura helicoidal del ADN, rotura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular por la producción de compuestos tóxicos para la célula.

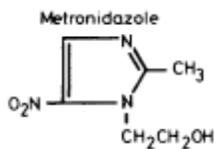


Figura 1. Estructura del Metronidazol (*Mtz*)

El principal mecanismo de resistencia de *H. pylori* al *Mtz* se relaciona con la pérdida de la actividad enzimática necesario para que el *Mtz* intracelular pueda servir como agente antimicrobiano. Esta actividad se consigue mediante la enzima nitrorreductasa, NADPH insensible al oxígeno, la cual es codificada por el gen *rdxA*.

La activación reductiva de un grupo nitro en la estructura del *Mtz* es el paso necesario para adquirir su forma activa, hidroxilamina, que termina formando un radical libre, el cual va a oxidar el DNA bacteriano y la posterior ruptura de la doble hélice y la consiguiente muerte celular, pero cuando el *Mtz* no es activado no puede ejercer su efecto inhibitor sobre la bacteria y permanecerá inactivo. La pérdida de la actividad de la reductasa se ha relacionado con las mutaciones o deleciones en el gen *rdxA* pero también puede ocurrir una sola mutación de aminoácidos que resultan en la pérdida de la actividad enzimática para que el *Mtz* actúe frente a la célula y evitar que se pueda volver resistente al *Mtz*. El fenotipo sensible a *Mtz* resulta de la acción de una o dos nitrorreductasas denominadas, *RdxA*, presente en

todos las cepas sensibles al antibiótico, y el *FrxA*, presente en dos tipos de cepas; las que pertenecen al Tipo I en bajos niveles, y en las de Tipo II a un nivel más alto (Vallejos C., *et al*, 2003).

Aunque la mayoría de las investigaciones demuestran que la mutación en el gen *rdxA* es suficiente para inducir resistencia, también se ha considerado la posibilidad de que otros genes o mecanismos puedan estar involucrados en la generación de resistencia a *Mtz*. El análisis de la frecuencia de aparición de colonias resistentes a *Mtz* en cultivos de tipo I (10^{-4}), y de los cultivos de tipo II ($\leq 10^{-8}$), ha permitido deducir que sólo la inactivación del gen *rdxA* se necesita para obtener el fenotipo resistente a *Mtz*. La mutación en el gen *frxA* aunque se ha considerado la posibilidad de que pueda afectar la susceptibilidad del *Mtz*, su inactivación en varios estudios ha demostrado que no afecta la sensibilidad a *Mtz* cuando el gen *rdxA* es funcional, pero si se ha demostrado que su inactivación en cepas tipo I que presentan el gen *rdxA* mutado generalmente la resistencia al antibiótico aumenta al doble. Estudios recientes, mediante experimentos de intercambio alélico, muestran que los productos amplificados del gen *rdxA* obtenidos de cepas resistentes, de las poblaciones de Asia, África del Sur, Europa y Estados Unidos, son capaces de transformar cepas sensibles en resistentes a *Mtz* (Vallejos C., *et al*, 2003).

Los genes *rdxA* y *frxA* son necesarios para la activación del *Mtz* y su inactivación induce resistencia. Se ha demostrado que la incubación anaerobia de cepas resistentes a *Mtz* hace que pierda esta característica que también se visualizó en presencia del inhibidor de la síntesis de proteínas cloranfenicol dejando de lado la participación de los genes *rdxA* y *frxA* en la reversibilidad (ver figura 2) (Gerrits G.M., *et al*, 2004). La resistencia al *Mtz* se debe a cambios en la presión de Oxígeno en el entorno gástrico que juega un papel importante debido a que su baja tensión en el medio gástrico porque puede afectar la actividad del *Mtz* para reducir las enzimas (Gerrits G.M., *et al*, 2004; Datta S., *et al*, 2005). Debido a que el oxígeno tiene un mayor potencial de reducción de *Mtz*, la reducción de este paso funciona de manera más eficaz en un entorno de baja tensión de oxígeno tales como las células anaerobias y protozoarios. Esto sugiere que ni la incubación con *Mtz* ni las condiciones anaerobias de crecimiento por sí solo afectan la viabilidad celular de las

cepas induciendo resistencia a *Mtz* pero si se puede presentar cuando ocurren las dos situaciones.

Strain <i>Mtz</i>	Deduced Amino Acid Sequence of Rdx
	1
26695 S	MKFLDQEKRRQLLNERHSCMFDSHYEFSSTELEEIAEIAIARLSPSSYNTQPWHFVMVTDKDLKKQIAAHSYFNEEMIKSASALMVVCSLRPSELLPHGHYMQNLY
HP500 SE.....N.....V.....
HP439 RN..V.N..T.....
HP1107 RN..V.N..T.....
HP1134 SE.....P.....N.....K...S.....
HP950 S	..E.....K.....N.....K.....
HP1043 RH.....H.....AN.....
Matched Pairs of <i>Mtz</i>^R/<i>Mtz</i>^S strains	
10amt3 RE.....N.....Y.....
10asr1 SE.....N.....Y.....
12mtz RH.....N..V..V.....T.....
12asr SH.....N..V..V.....
Blamt RC.....N.....K.....
Blasr SN.....K.....
H2amt RI..S...N.....
H2csr SI..S...N.....
21cmt RR...V..N..E.....S.....
21csr SV..N.....S.....
	111
26695 S	VRVIPSFQAQLGVRFNHSMQRLESYILEQCYIAVGQICMGVSLMGLDSCIIGGFDPLKVGEVLEERINKPKIACLIALGKRVAEASQKSRKSKVDAITWL
HP500 S*
HP439 RK.....I..Q.....*
HP1107 RK.....I..Q.....*
HP1134 SK.....I..KLGCD*
HP950 ST.....P..IQ.....*
HP1043 RL.SKCLA*
	210
Matched Pairs of <i>Mtz</i>^R/<i>Mtz</i>^S strains	
10amt3 RT.....V.....*
10asr1 ST.....*
12mtz RK.....I.....*
12asr SK.....I.....*
Blamt RT.....*
Blasr S*
H2amt RS.....K.....G.....*
H2csr SS.....K.....*
21cmt RK.....*
21csr SK.....*

Figura 2. Ubicación de las sustituciones de aminoácidos en RdxA en cepas aisladas de *Mtz*^{R/S}. La cepa de *H. pylori* 1107 fue creada por la transformación del DNA de una cepa *Mtz*^R 439 en cepa *Mtz*^S 500. Tenga en cuenta que la secuencia de aminoácidos del RdxA es idéntica, lo que indica que el intercambio de la recombinación del alelo se produjo fuera del locus *rdxA*.

La tasa global de resistencia primaria del *Mtz* es de 26.5% mientras que la resistencia adquirida oscila entre 50-90%. La resistencia a *Mtz* es mucho más

frecuente en las mujeres (32.2%) que en los varones (20.8%) (Wolle, Kathlen, *et al*, 2002). En Estados Unidos indican tasas hasta de 34.7-63% en mujeres y 22.6-35.1% en hombres (Osato, Michael, *et al*, 2001) dependiendo de la prueba empleada para determinar la susceptibilidad (ver tabla 2). La edad también ejerce un papel importante, pacientes mayores de 20 años presentan una resistencia hasta de 50% (E-test) (ver tabla 2). En otros estudios la prevalencia de resistencia a *Mtz* se informó del 21% en Países Bajos, 20% en España, 29% en Bulgaria y 37.4% en Estados Unidos (Osato, Michael, *et al*, 2001).

Tabla 2. Frecuencia de Resistencia a Metronidazol y Claritromicina asociado con el sexo de los pacientes con *H. pylori*

Antibiótico	Método	Sexo	No. Cepas	No Resistencia	% Resistencia
Metronidazol	Agar Dilución	F	167	58	34.7
		M	301	68	22.6
Metronidazol	E-test	F	92	58	63.0
		M	188	66	35.1
Claritromicina	Combinado*	F	347	49	14.1
		M	544	53	9.7

Tomado de: Osato, Michael, *et al*, 2001. Pattern of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Metronidazole or Clarithromycin in the United States. Arch Intern Med. 2001; Vol. 161:1217-1220. * (Cla + IBP + Amx)

Diferentes estudios han utilizado placas con *Mtz* para sembrar tanto cepas resistentes como sensibles con el fin de evaluar su crecimiento frente al antibiótico y su susceptibilidad. Se ha demostrado que las cepas sensibles solo crecen en el medio sin *Mtz*. (Chisholm S., *et al*, 2003). La extracción del ADN de estas cepas se realizó por PCR-RFLP debido a su gran utilidad para extraer el ADN y amplificar la secuencia del gen, específicamente el gen *rdxA* el cual en este estudio se mostró en el 77.8% de las cepas de *H. pylori*. Se ha evaluado las posibles mutaciones del gen *rdxA* utilizando una serie de cepas resistentes a metronidazol cultivados en ratones infectados con cepas sensibles a metronidazol y se les administró este antibiótico por vía oral para evaluar la capacidad de transformar cepas sensibles en resistentes y poder medir el tiempo requerido para adquirir la mutación. La erradicación de *H. pylori* en cepas que son resistentes a metronidazol se considera que se debe al microambiente en el jugo gástrico (tensión de oxígeno y potencial redox) razón por la cual los resultados no sean iguales tanto *in vitro* como *in vivo*.

Debido a que el Metronidazol es altamente mutagénico se ha podido observar que su uso puede acelerar el desarrollo de la resistencia a otros antibióticos clínicamente importantes (Sisson G., *et al*, 2002) motivo por el cual diferentes investigadores han optado por reemplazarlo por nitrofurazonos y Nitazoxanida generalmente sensibles a éstas cuando son resistentes a *Mtz*. Sin embargo son muchos los antibióticos que últimamente han sustituido a este antibiótico.

En conclusión, todos los estudios han demostrado que la actividad del *Mtz* en el *H. pylori* depende de la reducción de su fracción nitro altamente reactivo a los compuestos que causan el rompimiento del ADN y se asocia con la mutación del gen *rdxA* que codifica un O₂ de la NADPH, al igual que la inactivación del gen *frxA* y *fdxB* contribuyen a la resistencia (Jenks P., *et al*, 2002). La reducción de éstos productos dañan a las macromoléculas y causa la degradación del ADN. La toxicidad selectiva del *Mtz* para las bacterias anaerobias y protozoarios se debe al potencial redox de los compuestos de su cadena de transporte de electrones, que son lo suficientemente negativos para reducir el grupo nitro de *Mtz*. Dentro de éstos microorganismos los electrones producidos por la piruvato oxidoreductasa (POR) a partir de la compleja descarboxilación de piruvato se transmite a ferroxidín o flavodoxín. El *Mtz* que tiene un muy bajo potencial redox se activa al aceptar electrones de la reducción de ferroxidín o flavodoxín. La continua reducción de *Mtz* mantiene favorable el gradiente de concentración en la membrana facilitando la difusión en la célula. El superóxido dismutasa y la catalasa no son inducidos por el *Mtz* y no hay ninguna correlación entre los niveles de enzimas y los patrones de resistencia (no afecta sobre la susceptibilidad de *H. pylori*). La susceptibilidad a *Mtz* puede restablecerse a menor tensión de oxígeno a través de la activación de un menor potencial de redox y reducción anaeróbica.

2.1.6.2. Resistencia a Claritromicina (Cl_a)

Claritromicina es un macrólido muy parecido a la eritromicina (ver figura 3). La modificación que presenta evita su degradación por el ácido y amplía su espectro

antibiótico, especialmente en su acción contra *H. pylori*. La distribución de la *Cla* alcanza muy buenos niveles en el tracto gastrointestinal, hígado y bazo.

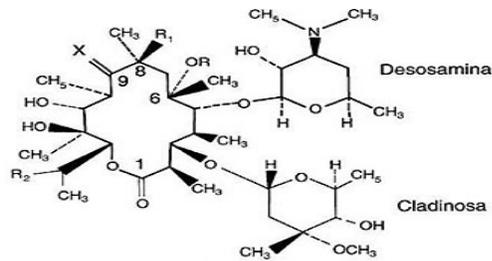


Figura 3. Estructura general de los macrólidos

La resistencia a Claritromicina ha ido en aumento a pesar de considerarse un antibiótico importante en la terapia triple para la erradicación de *H. pylori*. Diferentes investigadores se han dedicado a estudiar qué tipo de mutación se presenta debido al buen conocimiento de su mecanismo de acción y a evaluar si el uso previo de éste influye en su creciente resistencia en los pacientes infectados. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de proteínas al unirse directamente al RNA ribosomal (rRNA) 23S obtenidos en muchos análisis genéticos que demuestran la aparición de diversas mutaciones puntuales en el dominio V de este gen, específicamente, en la región que afecta la actividad peptidil-transferasa. El mecanismo de resistencia a *Cla* se le atribuye a disminución de la capacidad de unión del antibiótico al ribosoma, de modo que no se afecta la síntesis de proteínas (Vallejos C., *et al*, 2003).

En 1996, por primera vez se realizó un ensayo en el cual se utilizó como técnica de identificación la reacción en cadena de la polimerasa asociada al análisis del polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP). En este ensayo, se amplificó la región que contiene las mutaciones y luego los fragmentos sintetizados son tratados con endonucleasas de restricción que van a reconocer los sitios específicos creados por estas mutaciones. El tamaño de los fragmentos obtenidos son los que indican la presencia o ausencia de una mutación. Por ejemplo, la mutación puntual que reemplaza el residuo de guanina en la posición 2142 del gen por uno de Adenina (A2142G) crea un sitio de restricción para la

endonucleasa *MbolI*, produciéndose con ésta dos fragmentos de 700 pares de bases. Mientras que, la generación de la mutación puntual A2143G crea un sitio que es reconocido por la endonucleasa *BsaI*. Otros estudios realizados con mayor detalle señalan que las cepas que portan la mutación A2143G presentan mayor resistencia a *Cla*, lo que ha propiciado un mayor interés en el estudio molecular del mecanismo de resistencia de este antibiótico (Vallejos C., *et al*, 2003).

En un estudio a 16 cepas sensibles a Claritromicina que incluían 10 pacientes con tratamiento exitoso y 6 con falla en el tratamiento, se les evaluó la mutación puntual en el A2142 o A2143 del gen 23S RNAr por el método de PCR-RFLP utilizando *primers* para amplificar la región V del gen y se correlacionó con la CMI (ver tabla 3). Como resultado se demostró la mutación en el gen 23S RNAr en la región A2142G y A2143G mostrando un mayor interés en el A2143G después de la exposición continua al antibiótico (Kobayashi I., *et al*, 2006) (ver tabla 4). En Alemania también realizaron un estudio por la técnica de PCR-RFLP para detectar la mutación puntual a Claritromicina en 36 cepas de *H. pylori* confirmando mayor mutación en la región A-G posición 2143 (52.8%) mientras que la mutación en la posición 2142 fue menor (36.1%) y también se comparó con el MIC50 y el MIC90 que fue normal con 0.064 mg/ml (Wolle, Kathlen, *et al*, 2002).

Tabla 3. Mutación puntual en el gen 23S RNAr, su CMI y el número de transferencias necesarias para detectar la mutación

Cepa	Mutación		CMI ($\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$)	Número de transferencias
	A2143G	A2142G		
Éxito de erradicación				
B3	-	+	16	5
B8	+	-	16	5
B9	+	-	8	8
Fracaso de Erradicación				
R2	-	+	128	2
R3	-	+	64	1
R4	-	+	16	2
R5	+	-	8	1

Tomado de: Kobayashi I., *et al*, 2006. *Helicobacter pylori* isolated from patients who later failed *H. pylori* eradication triple therapy readily develop resistance to clarithromycin. Journal of Medical Microbiology, 2006, Vol. 55: 737–740.

Tabla 4. Comparación del número de transferencias para la adquisición de resistencia a la claritromicina por la inducción de resistencia

Grupo	Cepas (n)	MIC (µg/ml)	No. de transferencias para aumentar el MIC			
			8 veces	16 veces	32 veces	64 veces
Éxito de erradicación	10	0-0.15	6.6 (8)	6.6 (7)	7.2 (6)	6.0 (3)
Fracaso de erradicación	6	0.03-0.06	2.4 (5)	2.6 (5)	1.5 (4)	1.5 (4)

Tomado de: Kobayashi I., *et al*, 2006. *Helicobacter pylori* isolated from patients who later failed *H. pylori* eradication triple therapy readily develop resistance to clarithromycin. *Journal of Medical Microbiology*, 2006, Vol. 55: 737–740.

La técnica de PCR ha permitido la detección de las mutaciones genéticas que intervienen en los mecanismos de resistencia a Claritromicina. En Europa y Estados Unidos las mutaciones más frecuentes se presentan en la posición A2142G y A2143G mientras que en Asia la mutación A2144G es la más frecuente. Esta teoría fue evaluada en Italia por el método de PCR con el fin de evaluar la mutación puntual en la región V del gen 23S RNAr, manejando controles positivos y negativos encontraron que la prevalencia en las 3 mutaciones no difiere estadísticamente entre hombres y mujeres (25% vs 20%) ni entre pacientes con dispepsia no ulcerosa y pacientes con úlcera péptica (24% vs 20%). La terapia aplicada a los pacientes resistentes y no resistentes a Claritromicina mostraron una tasa de erradicación de 66% vs 92% respectivamente y se vio que la mutación de A2143G tuvo una menos respuesta de curación con la terapia secuencial (IBP + *Amx* por 5 días, seguida de IBP + *Cla* y Tinidazol o *Mtz*) disminuye la tasa de erradicación a 48% (De F. Vicenzo, *et al*, 2006) (ver tabla 5). Aunque la resistencia a Claritromicina no se ha relacionado con el sexo, si se ha demostrado que los niños presentan una mayor resistencia que los adultos tal vez por el tratamiento para las infecciones respiratorias.

Tabla 5. Distribución genotípica de la Resistencia a Claritromicina

Terapia	Pacientes con A2143G n= %	Pacientes con A2142G n= %	Pacientes con A2142C n= %	Pacientes Doble mutación n= %
Triple (n=75)	10 (13)	2 (3)	4 (5)	0 (0)
Secuencial (n=81)	11 (14)	8 (10)	1 (1)	2 (2)
General (n=156)	21 (13)	10 (6)	5 (3)	2 (1)

Tomado de: De F. Vicenzo, *et al*, 2006. Clarithromycin-Resistant Genotypes and Eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*. 2006; 144:94-100.

Otro método utilizado para evaluar las mutaciones de las cepas de *H. pylori* a Claritromicina es Pyrosequencing por ser rápido y proporcionar información detallada de los ácidos nucleicos, las mutaciones fueron detectadas en 23 cepas (28.4%), nueve cepas presentaron mutación en A2143G, seis en T2182C, seis en A2142G, y sólo una cepa presentó mutación en la posición 2142 cambiando una Adenina por Citocina, además hubo una cepa con 2 mutaciones puntuales (2142 (AAG) y 2182 (TAC)); Jiang, *et al*, confirmó que el genoma de *H. pylori* lleva sólo 2 copias del gen 23S RNAr; Versalovic, *et al*, demostraron que 2 mutaciones puntuales en 2 posiciones (Adenina, Guanina en 2142 y/o 2143 o en una Adenina por Citocina en 2142) en el dominio V del gen 23S RNAr se asocia con la resistencia a macrólidos (Karen-Anja M., *et al*, 2007) (ver figura 4). El promedio mundial de la frecuencia de la mutación A2143G y A2142G en cepas resistentes a Claritromicina es de 69.8% y 11.7% respectivamente (Zhuoqi L., *et al*, 2008).

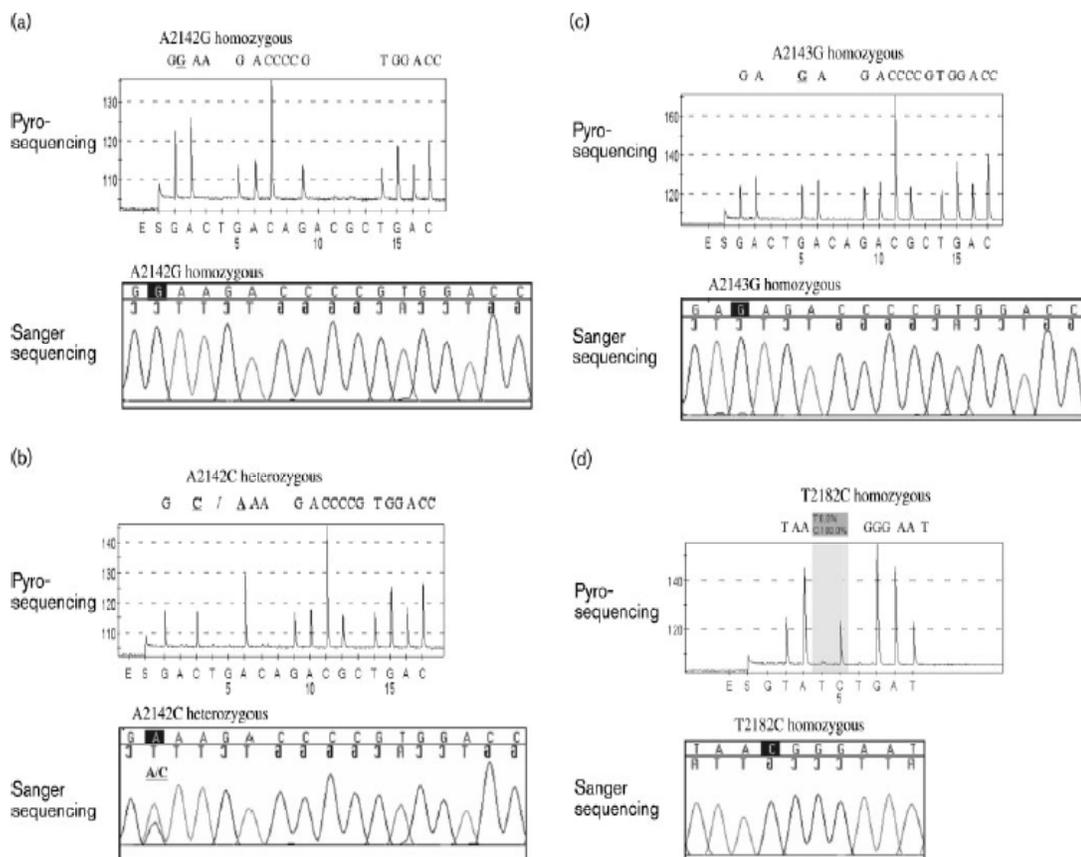


Figura 4. Pyrosequencing: secuenciación de las mutaciones en las posiciones 2142, 2143 y 2182 del gen 23S RNAr implicados en resistencia de *H. pylori* a la

claritromicina: (a) en la posición 2142 ambos alelos del gen 23S RNAr muestran una G mutación de A por G; (b) en la posición 2142 se muestra una mutación en un alelo de A por C; (c) en la posición 2143 ambos alelos del gen 23S rRNA muestran una mutación de A por G; (d) en la posición 2182 ambos alelos del gen 23S RNAr muestran una mutación de T por C.

2.1.6.3. Resistencia a Amoxicilina (Amx)

La resistencia *in vitro* a Amx es muy escasa en los aislamientos clínicos de *H. pylori*. Sin embargo, recientemente se describió que la resistencia a Amx ha incrementado en diversas regiones geográficas. La Amx es un antibiótico ampliamente usado, por lo que el desarrollo de resistencia en *H. pylori* puede tener un efecto dramático en cuanto al éxito de los tratamientos de erradicación. Frecuentemente las bacterias Gram-negativas se hacen resistentes a los β -lactámicos porque adquieren el gen de la β -lactamasa, ya sea en su DNA cromosomal o a través de plásmidos. Sin embargo, a la fecha no se ha reportado ninguna cepa de *H. pylori* que produzca β -lactamasa (ver figura 5). Otros mecanismos descritos que explican la resistencia a los β -lactámicos son mutaciones en las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), cambios en la permeabilidad a la droga y alteraciones en las bombas de eflujo. Las PBPs son un grupo de enzimas involucradas en la biosíntesis del péptido glicano de la pared celular de la bacteria. En *H. pylori* se han descrito tres PBPs (PBP1, PBP2 y PBP3), que corresponden a los marcos de lectura abierto (ORF) HP0597 (homóloga a la PBP1a de *Escherichia coli*), HP1556 (homóloga a la proteína FtsI) y HP1565 (homóloga a PBP2 de *H. pylori*) respectivamente, de acuerdo a la notación de la secuencia del genoma de *H. pylori* 26695. Recientemente, Okamoto *et al*, demostraron que cambios en la PBP1 del *H. pylori* están involucrados en la resistencia a Amx y que este fenotipo es transmitido a otras cepas mediante transformación genética (Vallejos C., *et al*, 2003). A pesar de lo anterior no se considera suficiente para obtener un alto nivel de resistencia, por lo que se ha considerado la posibilidad de que se necesita de mutaciones en más de un gen para hacer a *H. pylori* resistente a este antibiótico.

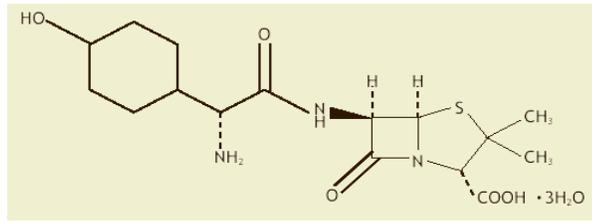


Figura 5. Estructura de la Amoxicilina (*Amx*)

La terapia con amoxicilina es muy buena para acompañar a la Claritromicina cuando pueden existir cepas resistentes a este antibiótico, debido a su capacidad de destruir la pared bacteriana y permitir el atrapamiento de macrólidos en la membrana bacteriana.

Como se ha dicho anteriormente, el mecanismo de resistencia a *Amx* en *H. pylori* no es muy claro aunque algunos informes sugieren una mutación o modificación de la proteína de unión a la penicilina (PBPs) que proporciona resistencia contra los β -lactámicos (Paul R., *et al*, 2001). La detección de las PBPs tanto en cepas *AmxR* como *AmxS* se han detectado en Corea donde utilizaron cepas HPA, HPK5 y CPY3401 para determinar la afinidad de las PBPs en la *Amx*, se preincubaron fracciones de membrana con el antibiótico a diferentes concentraciones a temperatura ambiente mas BIO-AMP (ampicilina) y se visualizó el resultado por quimioluminiscencia. El ADN se aisló por PCR y sus productos fueron secuenciados para observar el tipo de mutación presente. En esta población se pudo confirmar la reducción de la afinidad de PBP1 de la *Amx* es causante en parte de la resistencia de cepas de *H. pylori* a este antibiótico, conclusión basada en la reducción de la BIO-AMP y la presencia de varias mutaciones en la secuencia PBP1.

Se ha demostrado que el *H. pylori* requiere de varios ciclos para la selección *in vitro* de resistencia y mostrando su baja incidencia *in vitro* como se ha observado en el cultivo de cepas de *AmxR* y *AmxS* para la detección de su mutación por la técnica de PCR, PCR-RFLP, electroforesis y quimioluminiscencia de diferentes marcas comerciales hasta lograr obtener una CMI entre 4-8 m/ml que ha demostrado ser estable por mucho tiempo lo que ha evitado la constante replicación de las cepas para evaluar su resistencia.

A pesar de la inducción de resistencia de *H. pylori* a *Amx* (*AmxS/AmxR*) con la administración cada vez más de *Amx* ha indicado una disminución de la afinidad de la PBP1 y disminución de niveles de Penicilina G (Hp26695) que presenta una conversión de T: M (Edgie M.A., *et al*, 2006). Aunque también se puede deber a la baja permeabilidad de los antibióticos a las células o combinaciones de cepas resistentes.

Aunque la resistencia a *Amx* no es tan marcada en los diferentes países es importante que cada región evalúe la susceptibilidad a este antibiótico como medida preventiva de cepas resistentes y reducción en las tasas de erradicación de *H. pylori*.

2.1.6.4. Resistencia a Levofloxacin (Lev)

La levofloxacin es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro, con una semi-vida plasmática más larga que permite una sola administración diaria. Es descrito como el isómero L (activo) de la Ofloxacin, una fluoroquinolona antibacteriana utilizada en el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles (ver figura 6). Se ha reportado que su actividad es 8 a 128 veces mayor que la Ofloxacin por lo que se considera una adición valiosa al grupo de antibiótico de las fluoroquinolonas.

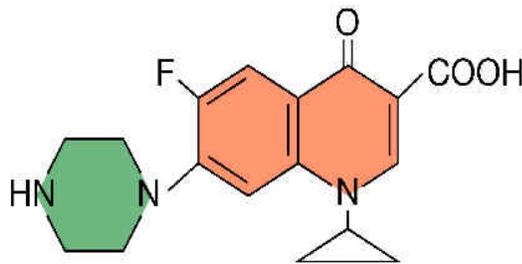


Figura 6. Estructura de la Levofloxacin (Lev)

La acción de la levofloxacin consiste en inhibir la topoisomerasa IV y la DNA-girasa bacteriana, las cuales alteran el DNA introduciendo pliegues super-helicoidales en el DNA de doble cadena. La DNA-girasa tiene dos subunidades codificadas por el gen

gyrA, que actúan rompiendo las cadenas del cromosoma bacteriano y una vez formada la superhélice las pega e impide la replicación y la transcripción del DNA bacteriano. Las células humanas contienen una topoisomerasa que actúa de una forma parecida a la DNA-girasa bacteriana, pero ésta no se afecta por la concentración bactericida de las quinolonas. La levofloxacin muestra un efecto post-antibiótico, porque después de una exposición a este antibiótico, los gérmenes no pueden reiniciar su crecimiento durante 4 horas. Su acción también ha demostrado ser activa tanto "*in vitro*" como clínicamente frente a diversas infecciones producidas por muchos gérmenes. Es importante en el tratamiento de infecciones gastrointestinales, su mecanismo de acción es inhibir la subunidad A de la topoisomerasa del DNA viral (bactericida). En un meta-análisis se comparó la efectividad de la levofloxacin en esquemas cuádruples de rescate con otros medicamentos y placebo por periodos de 7-10 días. La efectividad de la levofloxacin para erradicar al *H. pylori* fue de 80% a los 10 días con buena tolerancia y pocos efectos adversos.

Aunque los estudios sobre la resistencia de las fluoroquinolonas son escasos, se ha comprobado hasta un 21% de resistencia a éstos en Portugal y un 4,7% en Holanda. En Francia y en otros países europeos se detectó una tasa de 3-4%. Al igual que ocurre con la mayoría de los antimicrobianos la resistencia a este fármaco se debe al uso no controlado que conlleva a la mutación cromosómica, en este caso en la región génica *gyrA*. Sin embargo su resistencia es progresiva y resulta de sustituciones sucesivas de aminoácidos de las subunidades que aumentan la concentración mínima inhibitoria (CMI).

La resistencia espontánea a las Fluoroquinolonas es frecuente en algunas bacterias. Su resistencia se asocia a la mutación puntual en el gen *gyrA* (posiciones 87, 88, 91). Estas mutaciones de las subunidades de la girasa parecen ser causa de un cambio de conformación suficiente de la girasa de modo que reduce o pierde su afinidad por las Fluoroquinolonas (pérdida de afinidad a la girasa).

La levofloxacin ha sido sugerida como tratamiento de rescate tras el fracaso de la terapia de primera línea aunque por su baja resistencia (3%) se considera

importante para administrar en la primera línea junto con Claritromicina (para evitar el fracaso del tratamiento cuando existe resistencia a Claritromicina). Aunque varios estudios consideran que la levofloxacin presenta buena actividad *in vitro* contra *H. pylori* in vivo no es tan efectivo (Megraud F., *et al*, 2003) y es fácil la adquisición de resistencia a las quinolonas, debido a una mutación cromosómica de la topoisomerasa (DNA girasa) viral o por permeabilidad de la membrana bacteriana a la quinolona. Aunque no existen muchos estudios sobre la resistencia de este antibiótico en algunos países se ha estado utilizando como parte del tratamiento en la erradicación de *H. pylori* debido a la alta resistencia de la Claritromicina y el Metronidazol que impiden una eliminación completa y efectiva de la infección. Sin embargo es importante evaluar la susceptibilidad de la levofloxacin para evitar aumentar la tasa de resistencia.

2.1.7. Tratamiento

Debido a la constante resistencia y al problema de erradicación del *H. pylori* durante muchos años el propósito de los investigadores ha sido encontrar el tratamiento adecuado sin olvidar que el difícil manejo de este microorganismo se debe a que su hábitat se encuentra por debajo del moco del epitelio gástrico, al cual se adhiere restringiendo el acceso de los antibióticos a ese sitio, tanto por vía luminal como circulatoria; así como su capacidad para adquirir resistencia a los agentes terapéuticos comúnmente usados.

Ante las evidencias de la relación del *H. pylori* con la gastritis y la úlcera péptica, este microorganismo se constituyó un blanco en la terapia antimicrobiana y en 1994 los institutos nacionales de salud de Estados Unidos y de otros países establecieron la necesidad de erradicar *H. pylori* en determinados pacientes (ver tabla 6) y de excluir a pacientes asintomáticos (aunque tenga la bacteria), con enfermedades extradigestivas o con dispepsia funcional no ulcerosa (De Miquel D, *et al*, 2000). Desde entonces a la fecha se han intentado múltiples esquemas de manejo.

Tabla 6. Indicaciones del Tratamiento Erradicador de la Infección por *Helicobacter pylori*

Pacientes con úlcera péptica (gástrica o duodenal).
Linfoma gástrico tipo MALT en estadios precoces.
Pacientes con ERGE.
Gastritis con anormalidades severas.
En pacientes con AINES la erradicación de <i>H. pylori</i> puede impedir la úlcera péptica o hemorragia.
Pacientes con dispepsia funcional o no ulcerosa.
Historia familiar de cáncer gástrico.

Tomado de: Malfertheiner P., *et al*, 2006. Current concepts in the management of *H. pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007: 772–781.

Existen diferentes esquemas de tratamiento para *H. pylori* (ver tabla 7). Inicialmente en el tratamiento se utilizaron **Terapias Duales** abandonas por su baja tasa de erradicación; la **Triple Terapia Clásica** que aunque su tasa de erradicación es de 90%, sus efectos colaterales y la resistencia al *Mtz* hace que disminuya la erradicación; la **Terapia Triple**, desde 1997 fue considerada por el Consenso de *Maastricht* como el *gold standard* para erradicar este microorganismo, su esquema básicamente consiste en la administración de dos antibióticos (Amoxicilina, Claritromicina o Metronidazol), por 7 días, mas un Supresor de la producción de ácido del estómago (IBP) por 4 semanas, y aunque ha resultado muy eficaz no es tolerado por todos los pacientes (tasa de erradicación > 85%) y por eso se han implantado varios esquemas de rescate como las **Terapias Cuádruples** que incluyen sales de bismuto, con aceptables tasas de erradicación pero con aumento en los efectos colaterales y el número de dosis al día (erradicación >92%) (De Miquel D., *et al*, 2000). La introducción del RBC (ranitidine bismuth citrate) vino a aportar nuevas ventajas terapéuticas. La ranitidina como antagonista de los receptores de H₂ genera una disminución de la acidez gástrica contrario a lo que hace el bismuto. El empleo solo de RBC para la erradicación de *H. pylori* es inefectivo, pero si se administra en combinación con la amoxicilina, los resultados son muy favorables. Cuando se desean alcanzar niveles de erradicación superiores al 85 % debe utilizarse el RBC en combinación con la claritromicina, un antibiótico que es particularmente efectivo contra el *H. pylori*, posiblemente porque se concentra en la mucosa gástrica. En la actualidad se recomienda utilizar RBC con claritromicina 500 mg, 2 veces al día durante 2 semanas (Marija R., 2001).

Tabla 7. Terapias de Erradicación de *Helicobacter pylori*

TERAPIA	FÁRMACOS	DIAS
Terapia Dual	IBP + 1 Antibiótico	14
Triple Terapia Clásica	Compuesto de Bismuto (120 mg) Claritromicina (500 mg) + Amoxicilina (1000 mg)	10-14
Triple Terapia	IBP + 2 Antibióticos (Amoxicilina (1000 mg), Claritromicina (500 mg) o Metronidazol (500 mg))	7-10
Terapias Cuádruples	IBP + 2 Antibióticos (Amoxicilina (1000 mg), Claritromicina (500 mg) o Metronidazol (500 mg)) + Compuesto de Bismuto (120 mg)	4-7
Terapias Secuenciales	IPB + Amoxicilina (1g 2 veces al día) por 5 días + IBP + <i>Cla</i> (500 mg 2 veces al día) + Tinidazol o Furazolidona por 5 días	10

Tomado de: De Miquel D., *et al*, 2000. Tratamiento de la infección por *H. pylori*. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, Madrid 2000, Vol. 24 No. 6.

Algunos fármacos como las quinolonas también han sido recomendados debido a la respuesta aceptable obtenida en varios estudios, como lo demuestra el estudio *MACH 1*, en el cual se evaluaron a 600 pacientes con úlcera duodenal activa a quienes se les aplicó el esquema de tratamiento que incluía, omeprazol (20 mg), amoxicilina (1000 mg) y claritromicina (500 mg) 2 veces al día durante una semana obteniéndose un éxito del 96% (Gómez M., *et al*, 2007). Sin embargo, es de tener en cuenta que el tratamiento funciona mientras no exista resistencia a la Claritromicina.

El uso de IBP + Amoxicilina + Claritromicina o Metronidazol proporcionan tasas de erradicación entre 80-90% y existen recomendaciones para el tipo de pacientes a tratar según su enfermedad descartando pacientes con dispepsia que requieren un tratamiento específico. En pacientes con AINES e infección con *H. pylori* el tratamiento proporciona mejoría reduciendo complicaciones (hemorragia) en el estómago y duodeno. Los pacientes con ERGE y *H. pylori* presentan aumento del reflujo por el aumento de la secreción de ácido en la erradicación a menos que se administre un IBP (tendiendo en cuenta el estado clínico). La presencia de Anemia Ferropénica, Trombocitopenia e infecciones con *H. pylori*, el tratamiento es esencial

pero no se debe administrar cuando la persona no presente síntomas clínicos, con enfermedad de reflujo gastroesofágico, con AINES sólo si no es a largo plazo, en gastritis crónica superficial, aunque están estudiando estos parámetros (Dzieniszewski J., *et al*, 2006).

Otro régimen usado con frecuencia es la combinación de omeprazol (inhibidor que desempeña una función fundamental en la erradicación de *H. pylori*) con metronidazol (400 mg) y claritromicina (250 mg) 2 veces al día. Su mayor crítica es que en muchos países el *H. pylori* tiene una elevada resistencia al metronidazol y se supone que en los países en vías de desarrollado hasta el 80% de los individuos pueden ser portadores de *H. pylori* resistentes. Los más recientes estudios en este campo indican que el omeprazol desempeña una función fundamental en la erradicación del *H. pylori* a pesar de la presencia de cepas resistentes de esta bacteria (Hernández T.M., 2001).

Aunque no se ha determinado el régimen terapéutico óptimo para erradicar el *H. pylori* en los niños, si se recomienda aplicarlo en niños con úlcera duodenal o úlcera gástrica identificada en endoscopia y *H. pylori* detectado en la histología, en Linfoma gástrico (MALT) o gastritis atrófica con metaplasia intestinal. Para el manejo inicial del tratamiento es recomendado seguir el esquema de tres medicamentos, administrados dos veces al día, por una o dos semanas. En la primera línea de opción están la amoxicilina, la claritromicina, el Metronidazol y el Omeprazol. En la segunda línea de opción, en los niños que no responden al tratamiento inicial, además de los medicamentos anteriores, se usa el subsalicilato de bismuto (ver cuadro 2) como otra arma terapéutica.

La monoterapia y la terapia dual no es recomendable porque suelen ser ineficaces y pueden aumentar la resistencia a los antibióticos (Velasco C., 2005). En Bogotá, Colombia, se realizó un estudio a 121 niños con enfermedad erosiva y/o ulcerosa, administrándoseles una terapia triconjugada por 10 días con: Omeprazol 1 mg/kg/día (máximo 40 mg/día) una o dos veces al día, Amoxicilina 50 mg/kg/día 2 veces al día y Claritromicina 15 mg/kg/día alcanzándose una tasa de erradicación de 81.7%.

Cuadro 2. Terapia de Erradicación recomendada para enfermedad por *Helicobacter pylori* en niños

OPCIÓN	MEDICAMENTO	DOSIS
Primera Línea	<ol style="list-style-type: none"> 1. Claritromicina (C) + Amoxicilina (A) + Omeprazol (O) 2. Metronidazol (M) + A +O 3. C + M+ O 	C: 15mg/kg/día hasta 500 mg/día c/12h VO. A: 50mg/kg/día hasta 1 g/día c/12h VO. O: 1 mg/kg/día hasta 20 mg/día c/12h VO. M: 20 mg/kg/día hasta 500 mg/día c/12h VO.
Segunda Línea	<ol style="list-style-type: none"> 1. Subsalicilato de bismuto (SB) + M + A o C + O2. SB +M +C+ Ranitidina (R) 	SB: 1 tableta de 262 mg o también 15 ml (1 ml= 17.6 mg) c/8h VO. R: 2 mg/kg/ dosis c/12h VO.

Tomado de: Velasco Carlos A. MD. Tratamiento de la Infección por *Helicobacter pylori* asociada con gastritis en niños. Colombia Médica. 2005.

En Cali, Colombia, realizaron una encuesta en 9 ciudades a 648 médicos (68% Médicos Generales, 19% Médicos Internistas y 13% Gastroenterólogos) con el fin de evaluar el tipo de terapia que aplicaban para la erradicación de *H. pylori* a los pacientes con úlcera gástrica, úlcera duodenal y dispepsia funcional. Los antibióticos más utilizados fueron la *Amx* (73%), *Cla* (57%) y *Mtz* (37%), y en cuanto al tratamiento se encontraron 41 esquemas pero resaltó la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) con Amoxicilina y Claritromicina (34%) o Metronidazol (20.5%) durante 10 días (19%) o 14 días (44%). En este estudio se demostró que los gastroenterólogos seguidos por los médicos internistas poseen un mejor conocimiento del tipo de esquema terapéutico más favorable (Gómez M, *et al*, 2007).

A pesar de la diversidad de esquemas para tratar la infección por *H. pylori* se sigue teniendo en cuenta el tratamiento elegido por el *Consenso de Maastricht III* que considera a la terapia triple con IBP + Amoxicilina + Claritromicina o Metronidazol como la terapia de elección de primera línea y resalta la opción de Fluoroquinolonas (levofloxacina) y Rifamicina (rifabutina) como terapias de tercera línea cuando existe una resistencia de 15-20% a Claritromicina.

El fracaso en un principio de la monoterapia para la erradicación de *H. pylori* propuso la necesidad de aplicar nuevos fármacos en la terapia doble (ver tabla 8) con el fin de buscar la erradicación, buscando que los beneficios superen los riesgos

de efectos adversos en los pacientes. La terapia triple aunque es más efectiva produce frecuentemente bajas tasas de erradicación debido a la falta de seguimiento por parte de los pacientes debido al número y cantidad de fármacos, la duración y complejidad así como los efectos adversos (ver tabla 9), que aunque en la mayoría de los casos son comunes y muy importantes a tener en cuenta no son aclarados por los médicos a los pacientes para evitar la suspensión de éstos. La Terapia Cuádruple o Secuencial han indicado ser muy efectivas en la erradicación de *H. pylori* debido a que se han obtenido tasas de erradicación >90% mostrando su capacidad de prevenir y reducir el desarrollo de resistencias.

Tabla 8. Pauta terapéutica doble frente a *Helicobacter pylori*

A) Omeprazol (20 mg/12h	+	Amoxicilina (500 mg/6h) o Claritromicina (500 mg/8-12h)
B) Compuesto de Bismuto (240 mg/12h)	+	Amoxicilina (500 mg/6h) o Metronidazol (500 mg/8h)

Tomado de: Tapias Hernández, *et al*, 1996. Tratamiento de la Úlcera Péptica por *Helicobacter pylori*. Farmacia, Hospital Universitario San Carlos. Madrid 1996.

Tabla 9. Efectos adversos más frecuentes de la terapéutica erradicadora de *Helicobacter pylori*

MEDICAMENTOS	REACCIONES ADVERSAS	
Amoxicilina	Exantema Diarrea	
Tetraciclinas	Náuseas Glositis Vulvovaginitis	Diarrea Prurito anal <i>Rash</i> cutáneo
Nitroimidazoles	Náuseas Sabor metálico	
Compuestos de Bismuto	Cefaleas Alteraciones gastrointestinales	
Omeprazol	Cefalea Flatulencia	Diarrea <i>Rash</i> cutáneo

Tomado de: Tapias Hernández, *et al*, 1996. Tratamiento de la Úlcera Péptica por *Helicobacter pylori*. Farmacia, Hospital Universitario San Carlos. Madrid 1996.

El uso de probióticos (lactobacilos) utilizados en la prevención y tratamiento de algunas patologías gastrointestinales, con actividad *in vitro* contra *H. pylori* encontrada por *Drovin* (Sahogún-Flores J.E., *et al*, 2007) en la erradicación de *H. pylori* ha sido estudiada como alternativa de acompañamiento en el tratamiento

triple convencional, y reducir el grado de prevalencia de éste en la población, Sahagún-Flores y cols. realizaron un estudio donde tomaron 2 grupos de pacientes con *H. pylori*: al grupo 1 (Grupo activo) se le administró 1g de Amoxicilina VO cada 12h por 7 días, + 500 mg de Claritromicina VO cada 12h, + 8000 millones de *Lactobacillus casei* cepa *Shirota* 3 veces al día. El segundo grupo (Grupo Tradicional) tenía el mismo esquema de medicamentos pero sin *Lactobacillus*, además en ambos grupos se administró Omeprazol por 21 días más, al terminar este estudio se obtuvo una erradicación de 94% en el Grupo Activo, 6% más que con el empleo de la terapia triple tradicional (grupo 2). Los probióticos pueden ayudar a mejorar la erradicación de *H. pylori* de dos maneras: directamente por la reducción de la carga bacteriana (inhiben la adhesión y la producción de metabolitos, bactericidas o antibiótico que inhibe *H. pylori*), e indirectamente por la disminución de eventos adversos y así mejorar el cumplimiento del tratamiento.

Uno de los temas importantes en el tratamiento es el tiempo y la dosis de los antibióticos pues se ha considerado que a mayor número de dosis mayor es el porcentaje de erradicación. Uno de los estudios donde evalúan esta teoría se realizó en Colombia con 2 esquemas de tratamiento con Claritromicina obteniendo 83.3% de erradicación en el Grupo A (Lanzoprazole (30 mg/12h), Amoxicilina (1g/12h) y Claritromicina (500 mg 2 veces al día)) mientras que en el Grupo B fue de 93.3% (Lanzoprazole (30 mg/12h), Amoxicilina (1g/12h) y Claritromicina (500 mg 3 veces al día)). *Huang* y cols, analizaron 26 esquemas terapéuticos de 1 semana con terapia triple (IBP, Claritromicina y Metronidazol) y encontraron que 500 mg de Claritromicina cada 12 horas daban un índice de erradicación del 90% comparados con la administración de la mitad de Claritromicina (82%); El aumento de dosis del *Mtz* también se ha considerado una buena alternativa del tratamiento cuando evita resistencia a éste antibiótico.

La evaluación del tiempo del tratamiento también ha sido muy importante aclararlo para obtener el mejor resultado posible en el paciente. Diferentes investigaciones no han encontrado una respuesta relativamente satisfactoria con la prolongación del tratamiento, pero sin embargo se ha considerado que un tiempo suficiente para obtener los mejores resultados son 10 días (ni los tratamientos cortos ni los

prolongados son beneficiosos) para curar la enfermedad y prevenir resistencia o empeoramiento de la infección.

La determinación de la sensibilidad a diferentes antimicrobianos para los pacientes infectados por *H. pylori* es una alternativa para evitar el fracaso de tratamiento debido a la resistencia, una de las razones de falla en el tratamiento aunque hay otras como el no cumplimiento por parte del paciente, bacterias resistentes, bajo pH gástrico y una alta carga bacteriana, por eso es necesario buscar un tratamiento que presente poca resistencia, aumente la dosis de fármacos antiseoretos y la duración del tratamiento para lograr una concentración suficiente de antibióticos en el sitio de infección y superar la concentración bacteriana mínima (CBM) de la bacteria (Megraud F., *et al*, 2003).

En conclusión, para escoger el tipo de terapia para la erradicación de *Helicobacter pylori* se deben tener en cuenta diferentes aspectos como su eficacia, facilidad de administración, el costo, y sobretodo que no induzca resistencia y esté libre de efectos secundarios, los cuales pueden evaluarse con el estudio en la población de cada país. Además hay que tener en cuenta que la terapia erradicadora debería ser considerada en pacientes con dispepsia recurrente, pacientes con diagnóstico reciente de úlcera péptica y pacientes con diagnóstico previo de enfermedad ulcerosa.

3. JUSTIFICACIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el hombre y por eso se ha caracterizado como un problema de salud pública a nivel mundial afectando principalmente a los países en vías de desarrollo. Diferentes estudios indican que la persistencia de colonización de la bacteria induce gastritis y está asociada con el desarrollo de diferentes enfermedades gastroduodenales como gastritis crónica, úlcera péptica, maltoma y carcinoma gástrico (Acosta C., *et al*, 2006).

El *Helicobacter pylori* presenta una distribución mundial con una mayor probabilidad de infección en la infancia, y su prevalencia es mayor según aumenta la edad y, normalmente, disminuye con una mejor condición de vida. En general, dos patrones epidemiológicos básicos definen su extensión, ya que los países con precarias condiciones higiénico-sanitarias presentan tasas elevadas de infección en la infancia (70-80%), son los denominados países o áreas geográficas del tipo 1, mientras que en la mayor parte de las naciones desarrolladas, regiones o grupo tipo 2, la infección se concentra en la edad adulta (efecto cohorte) con prevalencias del 11-60%. La prevalencia de infección en América Latina es alta, con una media del 60% en población sintomática (variación entre 30 y 90%) dependiente de las condiciones socioeconómicas de la población (Fochesatto N. A., *et al*, 2004).

Un problema importante en la erradicación del *H. pylori* es su capacidad de resistencia a diferentes fármacos bajo diversas condiciones. Debido a esta capacidad de adaptación, el enfoque terapéutico de la infección por *Helicobacter pylori* se ha venido actualizando en los últimos años. Los fármacos comúnmente asociados para el tratamiento de *H. pylori* son: amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina, levofloxacina, entre otros. Existen varios esquemas para el tratamiento de *H. pylori*, entre ellos se encuentra la terapia triple que consiste en la administración de: amoxicilina + claritromicina + inhibidor de bomba de protones, que tiene una efectividad de 80% y provoca menos efectos adversos que el tratamiento cuádruple.

El tratamiento erradicador se indica en casos de enfermedad ulcerosa asociada a *H. pylori* y en el linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado. Los mecanismos más comunes de falla terapéutica del *H. pylori* se debe a su sensibilidad a un gran número de antibióticos *in vitro* aunque no son siempre útiles *in vivo*, debido a diversos factores como:

- El antibiótico no llega a las zonas profundas de la mucosa gástrica donde se encuentra *H. pylori*;
- El antibiótico es inactivado por el pH ácido del estómago;
- Las condiciones en las que la bacteria se encuentra en el estómago, no son fácilmente reproducibles en el laboratorio, y/o
- Se pueden desarrollar resistencias durante el tratamiento (Fochesatto N. A., *et al*, 2004).

El objeto de este trabajo es conocer los diferentes mecanismos y porcentajes de resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos de uso más frecuentes reportados en la literatura científica y su prevalencia en diferentes áreas geográficas con el fin de aportar al conocimiento del comportamiento global de este microorganismo y su resistencia.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los mecanismos de resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos Amoxicilina, Claritromicina, Levofloxacina y Metronidazol mediante una revisión bibliográfica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer los mecanismos de resistencia de *H. pylori* a: Amoxicilina, Claritromicina, Levofloxacina y Metronidazol.
- Describir la prevalencia de la resistencia de *H. pylori* en diferentes regiones geográficas.
- Numerar los diferentes esquemas de tratamiento usados para la erradicación de *H. pylori* descritos en la bibliografía científica.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO MONOGRAFÍA

El método consistió en reunir y consignar por escrito la información existente sobre los mecanismos de resistencia de *H. pylori* mediante la búsqueda de los artículos en bases de datos como: MEDLINE con su buscador PUBMED, SCIENCE DIRECT, utilizando palabras claves como *Helicobacter pylori*, prevalencia, resistencia a antimicrobianos y tratamiento, que abarquen artículos hasta el 2008. También se incluyó la búsqueda de libros y revistas de gastroenterología. El idioma para la búsqueda de la información fue el inglés y el español y para un mejor análisis se leyó detalladamente cada uno de los artículos para obtener una mejor información y coherencia en el desarrollo de la monografía.

5.2. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

La información encontrada en los diferentes artículos se analizó de la siguiente manera;

5.2.1. Se realizó un esquema del tratamiento comúnmente utilizado para la infección de *H. pylori* encontrados en la bibliografía científica.

5.2.2. Se describieron los mecanismos y porcentajes de resistencia de *H. pylori* a la Amoxicilina, Claritromicina, Levofloxacina y Metronidazol, reportados a nivel mundial. Para obtener los porcentajes se realizó un promedio de las diferentes tasas de resistencia en los diferentes países resumidos de la siguiente manera:

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES

Como la intención del trabajo es obtener una mejor precisión estadística, se sacó un Intervalo de Confianza del 95% y de esta manera mostrar el rango inferior y superior dentro del cual podemos encontrar la resistencia según el área geográfica.

5.2.3. Se diseñó un mapa donde se resumió la información de los porcentajes promedio de resistencia de *H. pylori* a la Amoxicilina, Claritromicina, Levofloxacina y Metronidazol por continentes, encontrados en la literatura científica.

6. RESULTADOS

La información encontrada en los diferentes artículos fue analizada según los requerimientos del trabajo.

6.1. Esquema del tratamiento comúnmente utilizado para la infección de *H. pylori*:

A pesar de que existen muchos esquemas para el tratamiento de la infección de *H. pylori*, en el siguiente esquema se resumen los tratamientos empleados en el transcurso del tiempo, con sus respectivos antibióticos y tasa de erradicación, haciendo énfasis en los esquemas de primera, segunda y tercera elección.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

ESQUEMA TERAPÉUTICO	DOSIS	TASA ERRADICACIÓN
Primera Elección	<p>Terapia Triple: IBP (2 veces al día) + <i>Cla</i> (500 mg 2 veces al día) + <i>Amx</i> (1 g 2 veces al día) por 7 días.</p> <p>IBP (2 veces al día) + <i>Mtz</i> (500 mg 2 veces al día) + <i>Amx</i> (1 g 2 veces al día) por 7 días.</p>	>85%
Segunda Elección	<p>Terapia Cuádruple: Bismuto (120 mg 4 veces al día) + Tetraciclina (50 mg 4 veces al día) + <i>Mtz</i> (500 mg 3 veces al día) + IBP (2 veces al día) por 7 días.</p> <p>Terapia Secuencial: IPB + Amoxicilina (1g 2 veces al día) por 5 días + IBP + <i>Cla</i> (500 mg 2 veces al día) + Tinidazol o Furazolidona por 5 días</p>	>92%
Tercera Elección	<p>Terapia Triple: IBP + Amoxicilina (1g 2 veces al día) + Levofloxacina (250-500mg 2 veces al día) por 7-10 días</p>	83-100%

* IBP (Inhibidor de la Bomba de Protones) (Dosis):

- Omeprazol (20 mg) 2 veces al día.
- Lansoprazol (30 mg) 2 veces al día.
- Pantoprazol (40 mg) 2 veces al día.

- El uso de Fluoroquinolonas (Levofloxacin) o cualquier otro antibiótico no incluido en este esquema es aplicado y propuesto en terapias de rescate tras el fracaso o debido a la resistencia presente en determinada área geográfica.

6.2. Mecanismos y porcentajes de resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos reportados en diferentes regiones:

6.2.1. Porcentajes de Resistencia:

Grupo 1: Países en Vías de desarrollo

Datos de Resistencia a Amoxicilina (AMX), Claritromicina (CLA), Metronidazol (MTZ) y Levofloxacin (LEV) obtenidos de diferentes estudios

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17	2004	Brasil		8%	52%		Fochesatto, Noelia A.; Guayán, Víctor A.; Moran, Edith L.; Vizcaíno, Arturo A.
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17	2004	Perú		50%	61%		Fochesatto, Noelia A.; Guayán, Víctor A.; Moran, Edith L.; Vizcaíno, Arturo A.
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17	2004	Bulgaria		11.4%	30.4%		Fochesatto, Noelia A.; Guayán, Víctor A.; Moran, Edith L.; Vizcaíno, Arturo A.
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17	2004	Malasia		0%	10.8%		Fochesatto, Noelia A.; Guayán, Víctor A.; Moran, Edith L.; Vizcaíno, Arturo A.
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17	2004	Alaska		26.3%	79.3%		Fochesatto, Noelia A.; Guayán, Víctor A.; Moran, Edith L.; Vizcaíno, Arturo A.
Rev. Colombiana de Gastroenterología, Vol.22: 16-78.	2007	África			80%		Gómez, Martín; Otero, William; Gutiérrez, Oscar.
Rev. Colombiana de Gastroenterología, Vol.22: 16-78.	2007	Colombia			86%		Gómez, Martín; Otero, William; Gutiérrez, Oscar.
Médica de Chile. Vol. 131: 1313-1320	2003	India			90%		Vallejos M. Cristian; Cerda A., Oscar; Valenzuela V., Manuel; Toledo A., Héctor.
Médica de Chile. Vol. 131: 1313-1320	2003	Chile		2.2%	41.8%		Vallejos M. Cristián, Cerda A. Oscar, Valenzuela V. Manuel, Toledo A. Héctor.

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
African Health Sciences. Vol. 7: 143-147.	2007	México			76.3%		Aboderin O.A, Abdu A., Odetoyin B.W., Okeke I.N., Lawa O.O., Ndububa D.A., Agbakwuru A.E.y Lamikanra A.
Indian J Med Microbiol, Vol. 25: 374-377.	2007	Shiraz, Irán	20.8%	9.4%	72.6%		Kohanteb, J.; Bazargani, A; Saberi-Firoozi, M.; Mobasser, A.
Indian J Med Microbiol, Vol. 25: 374-377.	2007	Teheran, Irán	7-27%		72-79%		Kohanteb, J.; Bazargani, A; Saberi-Firoozi, M.; Mobasser, A.
Croat Med. J., Vol. 42: 45-48.	2001	Croacia			21-45%		Marija Rosandie.
Medicina Universitaria. Vol. 3: 124-7.	2001	Perú		61%			Bosques P. Francisco J., Aguilar Omar A., Garza G. Elvira, Maldonado G. Héctor J., Tijerina M. Rolando.
Medicina Universitaria. Vol. 3: 124-7.	2001	Costa Rica	51.2%				Bosques P. Francisco J., Aguilar Omar A., Garza G. Elvira, Maldonado G. Héctor J., Tijerina M. Rolando.
Rev. Soc. Ven. Microbiol. Vol. 23: 14-15.	2003	Caracas, Venezuela	0%	7%	67%		Urrestarazu, M.I.; Serrano, N.; Piñero, R.; Cavazza, M.E.
Rev. Soc. Ven. Microbiol. Vol. 23: 14-15.	2003	México		24%			Urrestarazu, M.I.; Serrano, N.; Piñero, R.; Cavazza, M.E.
Rev. Soc. Ven. Microbiol. Vol. 23: 14-15.	2003	México		24%			Urrestarazu, M.I.; Serrano, N.; Piñero, R.; Cavazza, M.E.
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	Bulgaria		12.5%	29%		Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y Konig, Wolfgang.
Médica de Chile. Vol. 135: 287-293.	2007	Chile (Región VIII)			41.8%		Vallejos M. Cristian, Garrido O. Leonardo, Cáceres L. Dante, Madrid Ana M., Defilippi Claudia, Defilippi C. Carlos, Toledo A Héctor.

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
Journal of Physiology and Pharmacology. Vol. 57: 123-141.	2006	Cracovia, Polonia		48.6%	58.5%		Ziemniak W.
Médica de Chile. Vol. 135: 287-293.	2007	Chile		20.0%	44.9%		Vallejos M. Cristian, Garrido O. Leonardo, Cáceres L. Dante, Madrid Ana M., Defilippi Claudia, Defilippi C. Carlos, Toledo A Héctor.
Médica de Chile. Vol. 135: 287-293.	2007	Brasil		7%			Vallejos M. Cristian, Garrido O. Leonardo, Cáceres L. Dante, Madrid Ana M., Defilippi Claudia, Defilippi C. Carlos, Toledo A Héctor.
Acta Medica Colombia. Vol. 33: 11-14	2008	Bogotá, Colombia	7%	60%	93%		Yepes Carlos A., Rodríguez V. Alberto, Ruiz M. Álvaro, Ariza Beatriz.
Rev. Médica de Chile; Vol. 135: 1009-1014	2007	Asunción, Paraguay	2.2%	2.2%	32.6%		Fariña Norma, Kasamatsu Elena, Samudio Margarita, Morán Miryam, Sanabria Rosa, Laspina Florentina..
Journal of Medical Microbiology. Vol. 55: 65-68.	2006	Bulgaria	1.5% (N) 0.8%(A)	12.5% 12.6%	15.0% 25.6%		Boyanova Lyudmila, Nikolov Rossen, Lazarova Elena, Gergova Galina, Katsarov Nikolai, Kamburov Víctor, Spassova Zoya, Derejian Sirigan, Jelevo Christo, Ivan Mitov y Krastev Zacharii.
African Health Sciences. Vol. 7: 143-147.	2007	Costa Rica	52.2%		95.1%		Oladiipo A. Aboderin, Abdul R. Abdu, Babatunde 'Wumi Odetoyin1, Iruka N. Okeke, Oladejo O., Lawal, Dennis A. Ndububa, Augustine E. Agbakwuru y Adebayo Lamikanra.
Rev. Soc. Ven. Microbiol. Vol. 23: 14-15.	2003	Caracas, Venezuela	0%	7%	67%		Urrestarazu M.I., Serrano N., Piñero R., Cavazza M.E.
Journal of Physiology and Pharmacology. Vol. 57: 143.154.	2006	Polonia	0%	15% 28%	48%		Dzieniszewski J., Jarosz M.

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
African Health Sciences. Vol. 7: 143-147.	2007	México			76.3%		Marija Rosandie.
Emerging Infectious Diseases. Vol. 10: 1088-1094.	2004	Brasil		18-22%	18-22%		Duck William M., Sobel Jeremy., Pruckler Janet M, Qunsheng Song, David Swerdlow, Friedman Cindy, Sulka Alana, Balasubra Swaminathan, Taylor Tom, Hoekstra Mike, Griffin Patricia, Smoot Duane, Peek Rick, Metz David C., Bloom Peter B., Goldschmid Steven, Parsonnet Julie, Triadafilopoulos George., Perez-P. Guillermo, Vakil Nimish, Ernst Peter, Czinn Steve, Dunne Donald, y Gold Ben D.
Aliment Pharmacol Ther; Vol. 22: 51-57.	2005	Mumbai, India	73%	91%			Datta S., Chattopadhyay S., Patra R., Ramamurthy R. de T., Hembram J., Chowdhury A., Bhattacharya S.K., Berg D.E., Nair G.B. y Mukhopadhyay A.K.
BMC Gastroenterology. Vol. 3: 1-6.	2003	Brasil	39%	16%	54%		Ortiz G., Anita P.; Lima, R. Marcelo; Yune, Helena; Borges, Benvengo; Lea, Vitiello, Maira de C. Bueno, Miranda; Mendonça, Sergio; Pedrazzoli J., José.
Aliment Pharmacol Ther; Vol. 22: 51-57.	2005	Hyderabad, India	80%	96%			Datta S., Chattopadhyay S., Patra R., Ramamurthy R. de T., Hembram J., Chowdhury A., Bhattacharya S.K., Berg D.E., Nair G.B. y Mukhopadhyay A.K.
Aliment Pharmacol Ther; Vol. 22: 51-57.	2005	Kolkata, India	0%	0%	85%		Datta S., Chattopadhyay S., Patra R., Ramamurthy R. de T., Hembram J., Chowdhury A., Bhattacharya S.K., Berg D.E., Nair G.B. y Mukhopadhyay A.K.

Grupo 2: Países desarrollados

Datos de Resistencia a Amoxicilina (AMX), Claritromicina (CLA), Metronidazol (MTZ) y Levofloxacina (LEV) obtenidos de diferentes estudios.

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
Colombiana de Gastroenterología. Vol. 22: 7-16.	2007	Europa			6-40%		Gómez Martín MD., Otero William MD, Gutiérrez óscar, MD.
Colombiana de Gastroenterología. Vol. 22: 7-16.	2007	Estados Unidos		7-14%			Gómez Martín MD., Otero William MD, Gutiérrez óscar, MD..
Médica de Chile. Vol. 131 No 11. 1313-1320	2003	Japón			10%		Vallejos M. Cristian, Cerda A. Oscar, Valenzuela V. Manuel, Toledo A. Héctor.
Médica de Chile. Vol. 131 No 11. Santiago.	2003	Estados Unidos			≥50%		Vallejos M. Cristian, Cerda A. Oscar, Valenzuela V. Manuel, Toledo A. Héctor.
Médica de Chile. Vol. 131 No 11. 1313-1320	2003	Europa Occidental			≥50%		Vallejos M. Cristian, Cerda A. Oscar, Valenzuela V. Manuel, Toledo A. Héctor.
Médica de Chile. Vol. 131 No 11. 1313-1320	2003	Alemania		86%	86%		Vallejos M. Cristian, Cerda A. Oscar, Valenzuela V. Manuel, Toledo A. Héctor.
Médica de Chile. Vol. 135 No 3. 287-293.	2007	Tokio, Japón		11.1-42.9%			Vallejos M. Cristian, Garrido O. Leonardo, Cáceres L. Dante, Madrid Ana M., Defilippi Claudia, Defilippi C. Carlos, Toledo A Héctor.
Médica de Chile. Vol. 135 No 3. 287-293.	2007	Corea		5.9%	40.6%		Vallejos M. Cristian, Garrido O. Leonardo, Cáceres L. Dante, Madrid Ana M., Defilippi Claudia, Defilippi C. Carlos, Toledo A Héctor.
Journal of Physiology and Pharmacology, Vol. 57, 3: 143.154	2006	Europa Occidental			7-50%		Dzieniszewski J., Jarosz M.
Acta Medica Colombia. Vol.33: 11-14.	2008	Estados Unidos	1.4%	10%	37%		Yepes Carlos A., Rodríguez V. Alberto, Ruiz M. Álvaro, Ariza Beatriz.
Acta Medica Colombia. Vol.33: 11-14.	2008	Europa		10%			Yepes Carlos A., Rodríguez V. Alberto, Ruiz M. Álvaro, Ariza Beatriz.
Enferm. Infec. Microbiología Clínica; Vol. 20: 431-4.	2002	Madrid, España	0%	14.5%			Domingo, Diego; Alarcón, Teresa; Vega, Alba E.; García, José A.; Martínez, María J.; López-B., Manuel.

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	Bélgica			30-48%		Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y König, Wolfgang.
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	Italia		5.7%			Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y König, Wolfgang.
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17.	2004	Europa		10%	33%		Foschesatto Noelia Alejandra, Ariel Guayán Víctor y Isabel Morán Edith Lidia.
Journal of Medical Microbiology. Vol. 53: 1123-1128	2004	Europa			20-45%		Gerrits, Monique M.; Van der Wouden, Egbert-Jan; Bax, Dorine A.; Van Zwet, Anton A.; Van Vliet, Arnoud H.M.; de Jong, Albertine; Kusters, Johannes G.; Thijs Jaap C.; Kuipers Ernst J.
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	Alemania	0%	2.2%	26.5%		Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y König, Wolfgang.
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	Francia			16%		Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y König, Wolfgang.
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	Europa		1-12%	16-42%		Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y König, Wolfgang.
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	Noruega			42%		Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y König, Wolfgang.
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	España		3.5%	20%		Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y König, Wolfgang.
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	Estados Unidos			37.4%		Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y König, Wolfgang.
J. Médica Microbiológica. Vol. 51: 705-709	2002	Países Bajos		1.7%	21%		Wolle, Kathlen; Leodolter, Andreas; Malfertheiner, Peter; y König, Wolfgang.
<i>J. Clinical Pathology</i> . Vol. 61: 1112-1115.	2008	Europa (global)		10%			Romano M., Iovene M.R., Russo M.I., Rocco A., Salerno R., Cozzolino D., Pilloni A.P., Tufano M.A., Vaira D. y Nardone G.
<i>J. Clinical Pathology</i> . Vol. 61: 1112-1115.	2008	Norte, Europa		4%			Romano M., Iovene M.R., Russo M.I., Rocco A., Salerno R., Cozzolino D., Pilloni A.P., Tufano M.A., Vaira D. y Nardone G.
Journal of Clinical Microbiology. 486-488.	2003	Europa		17.3% (N) 8.2% (A)			Alarcón, Teresa; Vega, Alba E.; Domingo, Diego; Martínez, María J.; Lopez-B., Manuel.

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
Journal of Medical Microbiology, Vol. 53, 535-538	2004	Francia			15.9%		Cameron, Ewen A.B.; Powell, Katharine U.; Baldwin, Lynette; Jones, Philip; Bell, G. Duncan; Williams, Simon G.J
Journal of Medical Microbiology, Vol. 53, 535-538	2004	Noruega		1%	41.9%		Cameron, Ewen A.B.; Powell, Katharine U.; Baldwin, Lynette; Jones, Philip; Bell, G. Duncan; Williams, Simon G.J
Journal of Medical Microbiology, Vol. 53, 535-538	2004	Suffolk, Reino Unido		5.4%	31.7%		Cameron, Ewen A.B.; Powell, Katharine U.; Baldwin, Lynette; Jones, Philip; Bell, G. Duncan; Williams, Simon G.J
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17.	2004	Alemania		2%	21%		Foschesatto Noelia Alejandra, Ariel Guayán Víctor y Isabel Morán Edith Lidia.
<i>J. Clinical. Pathology.</i> Vol. 61; 1112-1115.	2008	Sur, Europa		18.5%			Romano M., Iovene M.R., Russo M.I., Rocco A., Salerno R., Cozzolino D., Pilloni A.P., Tufano M.A., Vaira D. y Nardone G.
<i>J. Clinical. Pathology.</i> Vol. 61; 1112-1115.	2008	Italia (No tratados)	0%	18%	27%	3%	Romano M., Iovene M.R., Russo M.I., Rocco A., Salerno R., Cozzolino D., Pilloni A.P., Tufano M.A., Vaira D. y Nardone G.
<i>J. Clinical. Pathology.</i> Vol. 61; 1112-1115.	2008	Italia (tratados)	3.1%	45.8%	41.3%	14.6%	Romano M., Iovene M.R., Russo M.I., Rocco A., Salerno R., Cozzolino D., Pilloni A.P., Tufano M.A., Vaira D. y Nardone G.
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17.	2004	España		3.5%	19.9%		Foschesatto Noelia Alejandra, Ariel Guayán Víctor y Isabel Morán Edith Lidia.
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17.	2004	Portugal		1.5%	11.8%		Foschesatto Noelia Alejandra, Ariel Guayán Víctor y Isabel Morán Edith Lidia.
Rev. Española de Quimioterapia. Vol.15: 341-345	2002	Madrid		19%	23%		Alarcón Teresa, Domingo D., Prieto N., P. de la Obra y López-Brea M.
Aliment Pharmacol Ther; Vol. 17: 1333-1343.	2003	Portugal				9.6%	Megraud F. y Lamouliatte H.
ACG. <i>H. pylori</i> : Resistencia Bacteriana vs. Tratamiento Inadecuado.		Europa	6%	15%	30-50%		Páez R., Oscar.

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
Journal compilation Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter, Vol. 11: 243–249.	2006	Portugal				20%	Hideyuki, Miyachi; Ikuya, Miki; Nobuo, Aoyama; Daisuke, Shirasaka; Yuko, Matsumoto; Masanori, Toyoda; Toshifumi, Mitani; Yoshinori, Morita; Takao, Tamura; Shohiro, Kinoshita; Yoshie, Okano; Shunichi, Kumagai; Masato, Kasuga
J. Clinical Gastroenterology; Vol. 40: 683–687.	2006	Estados Unidos		3-10%	20- 50%		Kim, Nayoung; Kim, Jung M.; Kim, Chung H.; Park, Young S.; Ho Lee, Dong; Kim, Joo S.; Jung, Hyun C.; Song, In Sung.
The Journal or Medicine, Vol. 64, No. 6.	2006	Doetinchem, Países Bajos		1.0%	14.4%		Janssen M.J.R., Hendrikse L., de Boer S.Y., Bosboom R., de Boer W.A., Laheij R.J.F., Jansen J.B.M.J.
The Journal or Medicine, Vol. 64, No. 6.	2006	Sur, Países Bajos		3%	14%		Janssen M.J.R., Hendrikse L., de Boer S.Y., Bosboom R., de Boer W.A., Laheij R.J.F., Jansen J.B.M.J.
The Journal or Medicine, Vol. 64, No. 6.	2006	Norte, Países Bajos		1-3%	28- 13%		Janssen M.J.R., Hendrikse L., de Boer S.Y., Bosboom R., de Boer W.A., Laheij R.J.F., Jansen J.B.M.J.
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17.	2004	Francia		15.8%	46.4%		Foschesatto Noelia Alejandra, Ariel Guayán Víctor y Isabel Morán Edith Lidia.
Revista de Postgrado de la Vía Cátedra de Medicina No 138: 11-17.	2004	Francia		12.1%	43.9%		Foschesatto Noelia Alejandra, Ariel Guayán Víctor y Isabel Morán Edith Lidia.
Aliment Pharmacol Ther.; Vol. 15: 1473- 1478.	2001	Reino Unido			40.3%		Parsons H.K., Carter M.J., Sanders D.S., Winstanley T. y Lobo A.J.
Arch Intern Med. Vol. 161: 1217-1220.	2001	Estados Unidos		11.1%	25.2- 39%		Osato Michael S., PhD; Reddy Rita, MS; Reddy Siddharta G., BS., Penland Rebecca L, BS; Hoda M. Malaty, MD, PhD; y Graham David.

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
African Health Sciences. Vol. 7 No. 3; 143-147.	2007	Canadá			18-22%		Aboderin, Oladiipo A.; Abdu, Abdul R.; Odetoyin, Babatunde W.; Okeke, Iruka N.; Lawal, Oladejo O.; Ndububa, Dennis A.; Agbakwuru, Augustine E.; y Lamikanra, Adebayo.
African Health Sciences. Vol. 7 No. 3; 143-147.	2007	Europa			20-40%		Aboderin, Oladiipo A.; Abdu, Abdul R.; Odetoyin, Babatunde W.; Okeke, Iruka N.; Lawal, Oladejo O.; Ndububa, Dennis A.; Agbakwuru, Augustine E.; y Lamikanra, Adebayo.
African Health Sciences. Vol. 7: 143-147.	2007	Japón			9-12%		Aboderin, Oladiipo A.; Abdu, Abdul R.; Odetoyin, Babatunde W.; Okeke, Iruka N.; Lawal, Oladejo O.; Ndububa, Dennis A.; Agbakwuru, Augustine E.; y Lamikanra, Adebayo.
African Health Sciences. Vol. 7: 143-147.	2007	Italia	31-45%				Aboderin, Oladiipo A.; Abdu, Abdul R.; Odetoyin, Babatunde W.; Okeke, Iruka N.; Lawal, Oladejo O.; Ndububa, Dennis A.; Agbakwuru, Augustine E.; y Lamikanra, Adebayo.
African Health Sciences. Vol. 7: 143-147.	2007	Estados Unidos			20-40%		Aboderin, Oladiipo A.; Abdu, Abdul R.; Odetoyin, Babatunde W.; Okeke, Iruka N.; Lawal, Oladejo O.; Ndububa, Dennis A.; Agbakwuru, Augustine E.; y Lamikanra, Adebayo.
Rev. Española Quimioterapia. Vol. 18: 313-8.	2005	Madrid		16.78%	23.77%		Alarcon T., de , Domingo D., Garcia-Campos J.A., Diaz-Reganon J., Lopez-Brea.
Rev. Soc. Ven. Microbiol. Vol. 23: 14-15	2003	Italia		8-10%			Urrestarazu M.I., Serrano N., Piñero R., Cavazza M.E.
Rev. Soc. Ven. Microbiol. Vol. 23: 14-15.	2003	Japón		10%			Urrestarazu MI, Serrano N, Piñero R, Cavazza ME.
Rev. Soc. Ven. Microbiol. Vol. 23: 14-15.	2003	Francia		11%			Urrestarazu M.I., Serrano N., Piñero R., Cavazza M.E.

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
Ann Intern. Medica; Vol. 144: 94-100.	2006	Italia		1.8- 14%			De Francesco, Vincenzo; Margiotta, Marcella; Zullo, Angelo; Hassan, Cesare; Troiani, Laura; Burattini, Osvaldo; Stella, Francesca; Di Leo, Alfredo; Russo, Francesco; Marangi, Stefania; Monno, Rosa; Stoppino, Vincenzo; Morini, Sergio; Panella, Carmine; Lerardi, Enzo
Journal compilation Blackwell Publishing Ltd, <i>Helicobacter</i> , Vol. 11: 243–249.	2006	Corea				20%	Hideyuki, Miyachi; Ikuya, Miki; Nobuo, Aoyama; Daisuke, Shirasaka; Yuko, Matsumoto; Masanori, Toyoda; Toshifumi, Mitani; Yoshinori, Morita; Takao, Tamura; Shohiro, Kinoshita; Yoshie, Okano; Shunichi, Kumagai; Masato, Kasuga.
Journal compilation Blackwell Publishing Ltd, <i>Helicobacter</i> Vol. 11: 243–249.	2006	Kobe, Japón				15%	Hideyuki, Miyachi; Ikuya, Miki; Nobuo, Aoyama; Daisuke, Shirasaka; Yuko, Matsumoto; Masanori, Toyoda; Toshifumi, Mitani; Yoshinori, Morita; Takao, Tamura; Shohiro, Kinoshita; Yoshie, Okano; Shunichi, Kumagai; Masato, Kasuga.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Vol. 50: 849–856.	2002	Corea	11.2%				Okamoto, Takeshi; Yoshiyama, Hironori; Nakazawa, Teruko; Park, In-Dal; Chang, Myung-Woong; Hideo Yanai, Hideo; Okita, Kiwamu; Shirai, Mutsunori I.
World J. Gastroenterology; Vol. 10: 1656-1658.	2004	Europa		3-12%			Engin Altintas, Orhan Sezgin, Oguz Ulu, Ozlem Aydin, Handan Camdeviren.
<i>Gut- On Line</i> ; Vol. 56: 1502.	2007	Norte Europa		5%			Megraud Francis
<i>Gut- On Line</i> ; Vol. 56: 1502.	2007	Sur Europa		20%			Megraud Francis

REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
<i>Gut- On Line</i> ; Vol. 56: 1502.	2007	Estados Unidos			20-40%		Megraud Francis.
<i>Gut- On Line</i> ; Vol. 56: 1502.	2007	Europa			20-40%		Megraud Francis.
Emerging Infectious Diseases. Vol. 10, No. 6.	2004	Alemania		2.2%	26.1%		Duck William M, Sobel Jeremy, Pruckler Janet M., Qunsheng Song, Swerdlow David, Friedman Cindy, Sulka Alana, Swaminathan Balasubra, Taylor Tom, Hoekstra mike, Griffin Patricia, Smoot Duane, Peek Rick, Metz David C, Bloom Peter B., Goldschmid Steven, Parsonnet Julie, Triadafilopoulos George, Perez-P. Guillermo I, Vakil Nimish, Ernst Peter, Czinn Steve, Dunne Donald, y Gold Ben D.
Emerging Infectious Diseases. Vol. 10, No. 6,	2004	Estados Unidos	0.9%	12.9%	25.1%		Duck William M, Sobel Jeremy, Pruckler Janet M., Qunsheng Song, Swerdlow David, Friedman Cindy, Sulka Alana, Swaminathan Balasubra, Taylor Tom, Hoekstra mike, Griffin Patricia, Smoot Duane, Peek Rick, Metz David C, Bloom Peter B., Goldschmid Steven, Parsonnet Julie, Triadafilopoulos George, Perez-P. Guillermo I, Vakil Nimish, Ernst Peter, Czinn Steve, Dunne Donald, y Gold Ben D.
World J. Gastroenterology; Vol. 10: 1656-1658.	2004	Estados Unidos		2-10%			Engin Altintas, Orhan Sezgin, Oguz Ulu, Ozlem Aydin, Handan Camdeviren.
World J. Gastroenterology; Vol. 10: 1656-1658.	2004	Italia		3.2%			Engin Altintas, Orhan Sezgin, Oguz Ulu, Ozlem Aydin, Handan Camdeviren.

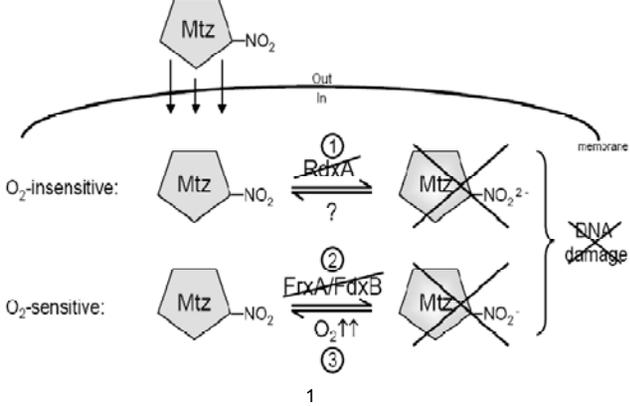
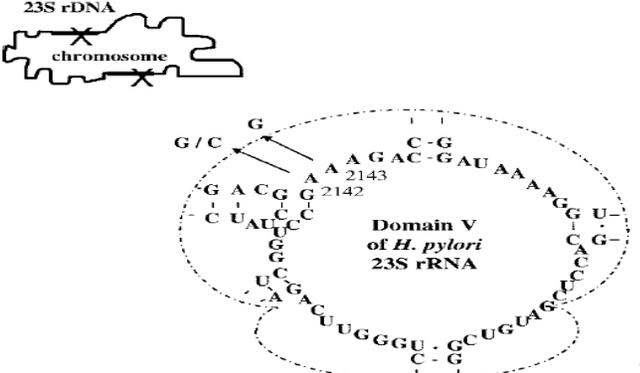
REVISTA	AÑO	LUGAR	AMX n %	CLA n %	MTZ n %	LEV n %	AUTORES
Emerging Infectious Diseases. Vol. 10: 1088-1094.	2004	Portugal		18-22%	18-22%		Duck William M, Sobel Jeremy, Pruckler Janet M., Qunsheng Song, Swerdlow David, Friedman Cindy, Sulka Alana, Swaminathan Balasubra, Taylor Tom, Hoekstra mike, Griffin Patricia, Smoot Duane, Peek Rick, Metz David C, Bloom Peter B., Goldschmid Steven, Parsonnet Julie, Triadafilopoulos George, Perez-P. Guillermo I, Vakil Nimish, Ernst Peter, Czinn Steve, Dunne Donald, y Gold Ben D.
J. Clin. Gastroenterology; Vol. 40: 683-687.	2006	Sendai, Japón				5.5%	Kim, Nayoung; Kim, Jung M.; Kim, Chung H.; Park, Young S.; Ho Lee, Dong; Kim, Joo S.; Jung, Hyun C.; Song, In Sung.
J. Clin. Gastroenterology; Vol. 40: 683-687.	2006	Kove, Japón				14.2%	Kim, Nayoung; Kim, Jung M.; Kim, Chung H.; Park, Young S.; Ho Lee, Dong; Kim, Joo S.; Jung, Hyun C.; Song, In Sung.
J. Clin. Gastroenterology; Vol. 40: 683-687.	2006	Seúl, Corea	8.8%			20.8%	Kim, Nayoung; Kim, Jung M.; Kim, Chung H.; Park, Young S.; Ho Lee, Dong; Kim, Joo S.; Jung, Hyun C.; Song, In Sung.
J. Clin. Gastroenterology; Vol. 40: 683-687.	2006	Gyeonggi, Corea	5.0%			5.0%	Kim, Nayoung; Kim, Jung M.; Kim, Chung H.; Park, Young S.; Ho Lee, Dong; Kim, Joo S.; Jung, Hyun C.; Song, In Sung.
Emerging Infectious Diseases. Vol. 10: 1088-1094.	2004	Hong Kong		18-22%	18-22%		Duck William M, Sobel Jeremy, Pruckler Janet M., Qunsheng Song, Swerdlow David, Friedman Cindy, Sulka Alana, Swaminathan Balasubra, Taylor Tom, Hoekstra mike, Griffin Patricia, Smoot Duane, Peek Rick, Metz David C, Bloom Peter B., Goldschmid Steven, Parsonnet Julie, Triadafilopoulos George, Perez-P. Guillermo I, Vakil Nimish, Ernst Peter, Czinn Steve, Dunne Donald, y Gold Ben D.

6.2.2. Promedio de las tasas de resistencia encontradas en los diferentes países

PAIS	% Resistencia <i>Mtz</i>	% Resistencia <i>Cla</i>	% Resistencia <i>Amx</i>	% Resistencia <i>Lev</i>
Europa	32.9	11.0	6.0	
Portugal	15.9	10.8		14.8
Alemania	39.9	23.1	0	
Italia	34.2	16.4	13.7	8.8
España	24.5	13.2	0	
Francia	30.1	12.9		
Noruega	42.0	1.0		
Bélgica	39.0			
Reino Unido	36.0	5.4		
Croacia	33.0			
Países Bajos	15.5	1.8		
Polonia	53.3	48.6	0	
Bulgaria	25.0	12.3	1.2	
Costa Rica	95.1		51.7	
Paraguay	32.6	2.2	2.2	
Colombia	89.5	60.0	7.0	
Chile	42.8	11.1		
Brasil	42.0	12.8	39.0	
Perú	61.0	55.5		
Venezuela	67.0	7.0	0	
Alaska	79.3	26.3		
Canadá	20.0			
México	76.3	24.0		
Estados Unidos	34.6	9.5	1.2	
Japón	10.3	18.5		11.6
Corea	40.6	5.9	8.3	15.3
Hong Kong	20.0	20.0		
Malasia	10.8	0		
India	87.5	62.3	51.0	
Irán	74.1	9.4	18.9	
África	80			
Nigeria		13		

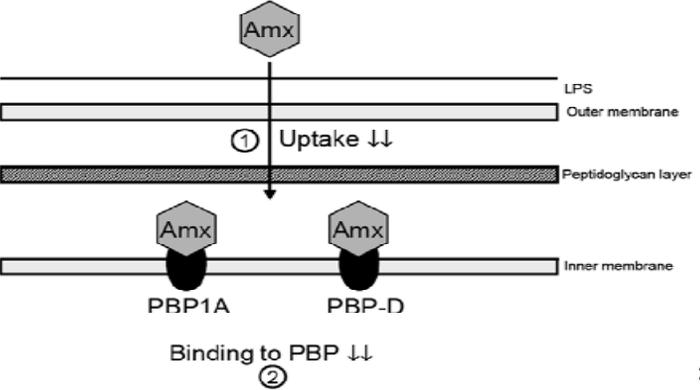
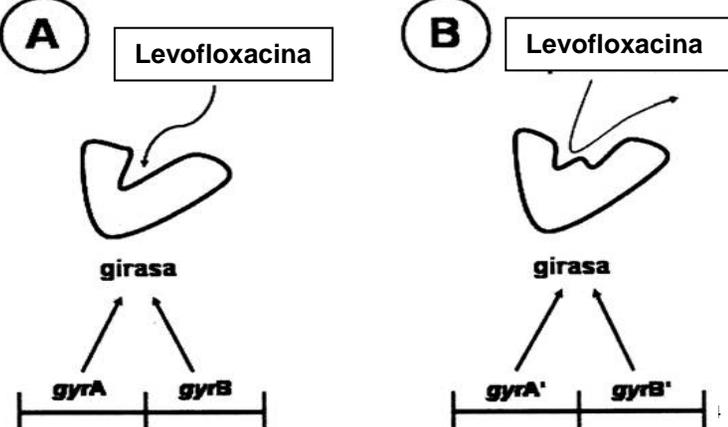
CONTINENTE	Promedio Resistencia <i>Mtz</i> (%)	Promedio Resistencia <i>Cla</i> (%)	Promedio Resistencia <i>Amx</i> (%)	Promedio Resistencia <i>Lev</i> (%)
AMÉRICA DEL NORTE	44.62	17.9	1.15	
AMÉRICA DEL SUR	63.62	24.86	25.28	
EUROPA	32.44	12.45	4.93	11.8
ASIA	40.53	19.5	26.1	13.42
AFRICA	80	13		

6.2.3. Mecanismos de Resistencia:

ANTIBIOTICO	MECANISMO DE RESISTENCIA	ESQUEMA
Metronidazol (<i>Mtz</i>)	Mutación en el gen <i>rdxA</i> que codifica una enzima que reduce el <i>Mtz</i> en metabolitos activos. También puede haber mutación en el gen <i>frxA</i> pero frecuentemente se acompaña de la mutación del gen <i>rdxA</i> .	 <p>1</p>
Clarithromicina (<i>Cla</i>)	Mutación en el gen 23S rRNA específicamente en la región de la activación de la peptidil transferasa en el dominio V. En los países europeos las mutaciones más frecuentes ocurren en la región A2143G y A2142G, mientras que en Asia la mutación se presenta en la posición A2144G.	 <p>2</p>

¹ Gerrits, Monique M. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori, 2004, Pag. 28

² Megraud, Francis; Lehours, Philippe. Clinical Microbiology Reviews, 2007: 280–322.

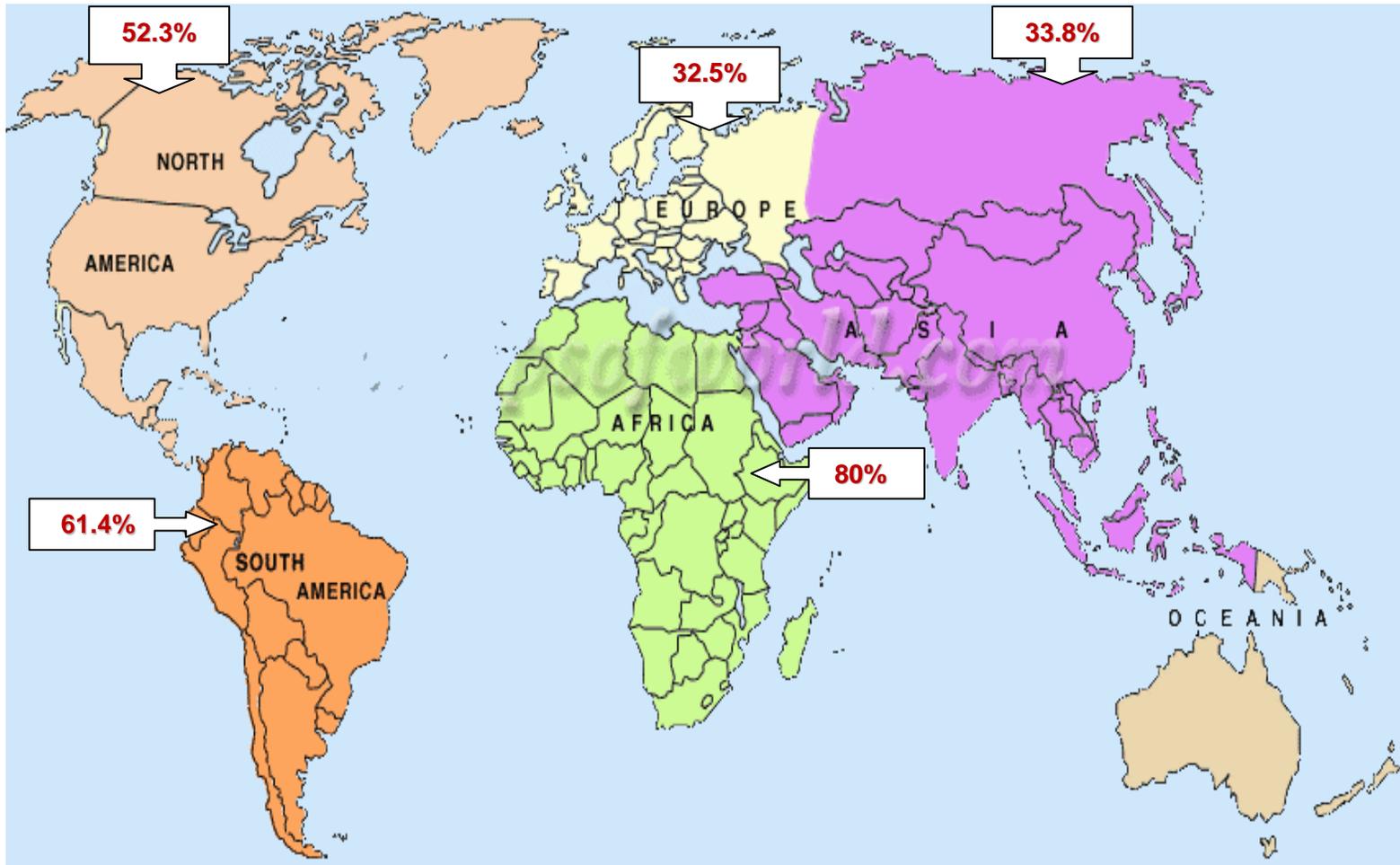
ANTIBIOTICO	MECANISMO DE RESISTENCIA	ESQUEMA
Amoxicilina (<i>Amx</i>)	<p>Mutación de la proteína de unión a penicilinas (PBPs) 1, 2, y 3, con una mayor importancia la mutación en la PBP1.</p> <p>La PBP-D tiene un papel importante con la tolerancia a la Amoxicilina.</p>	
Levofloxacinina (<i>Lev</i>)	<p>Con mayor importancia la mutación en el gen <i>gyrA</i>. La mutación en el gen <i>gyrB</i> también se ha relacionado con la resistencia pero no es tan importante.</p>	

³ Gerrits, Monique M. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori, 2004, Pag. 26.

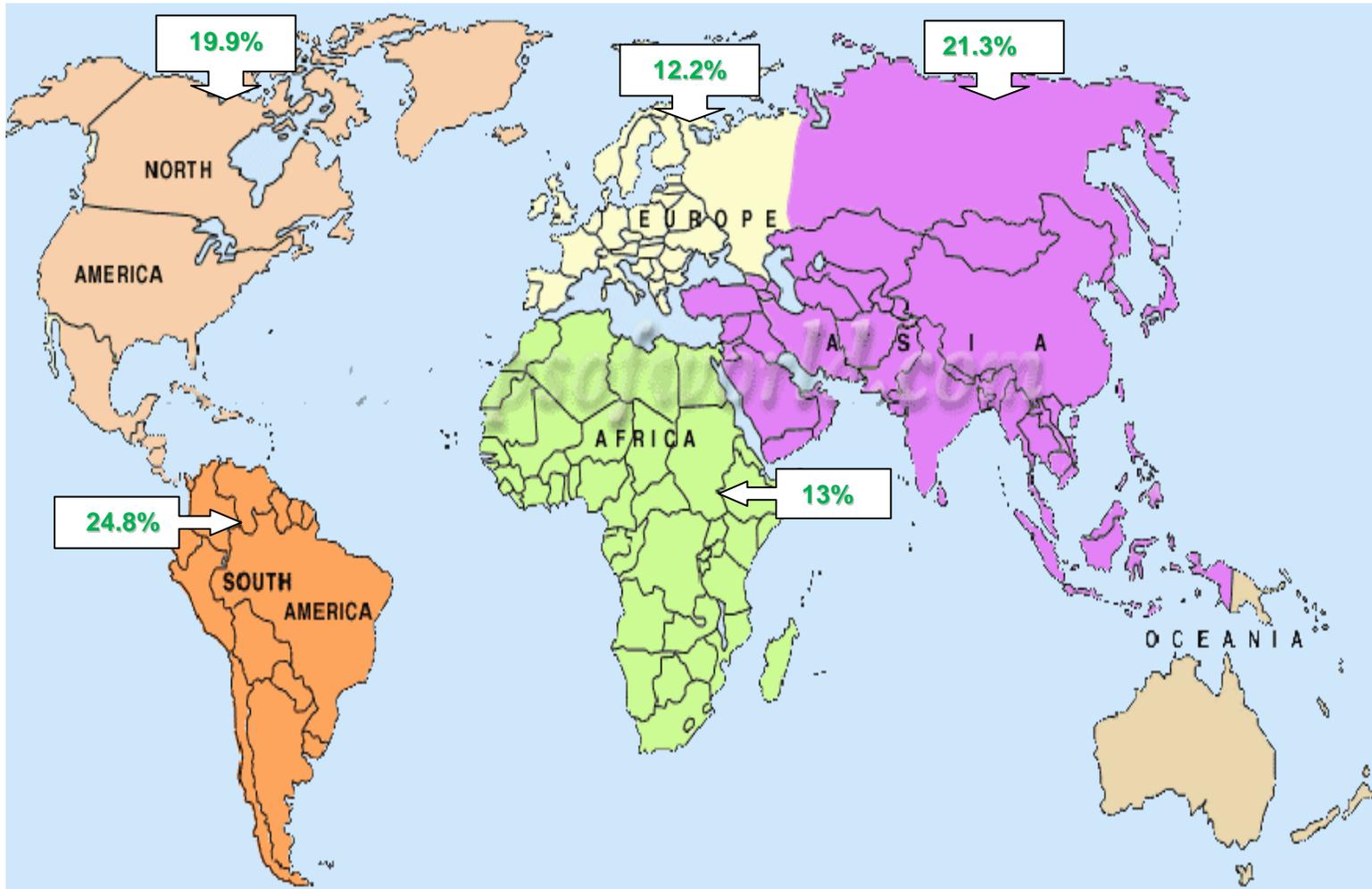
⁴ Anderson, Kevin L. Creation Research Society Quarterly, 2005, Vol. 41: 318-326.

6.3. Mapas de Porcentajes de Resistencia de *H. pylori* por Continentes:

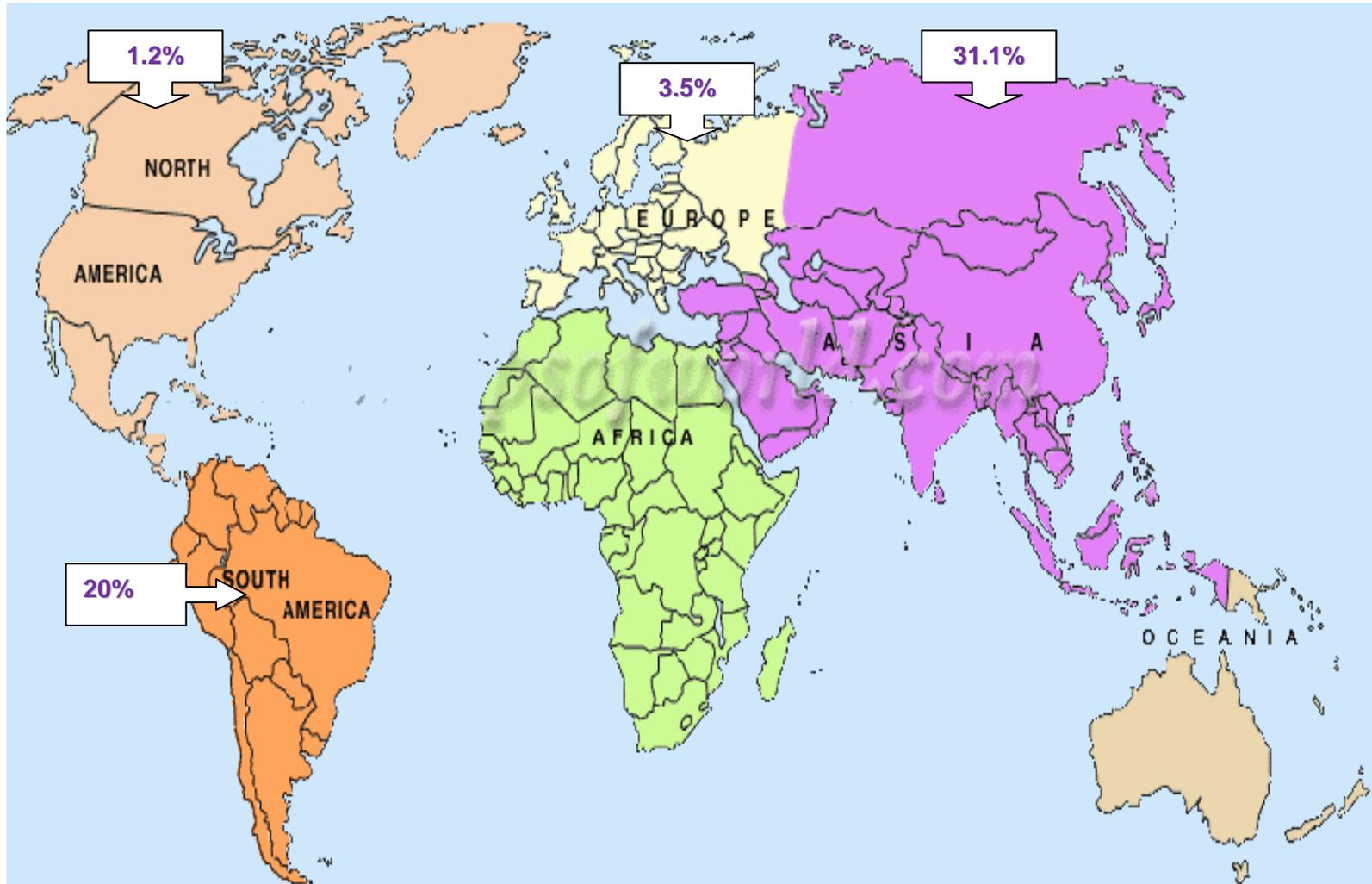
6.3.1. Porcentaje de Resistencia a Metronidazol:



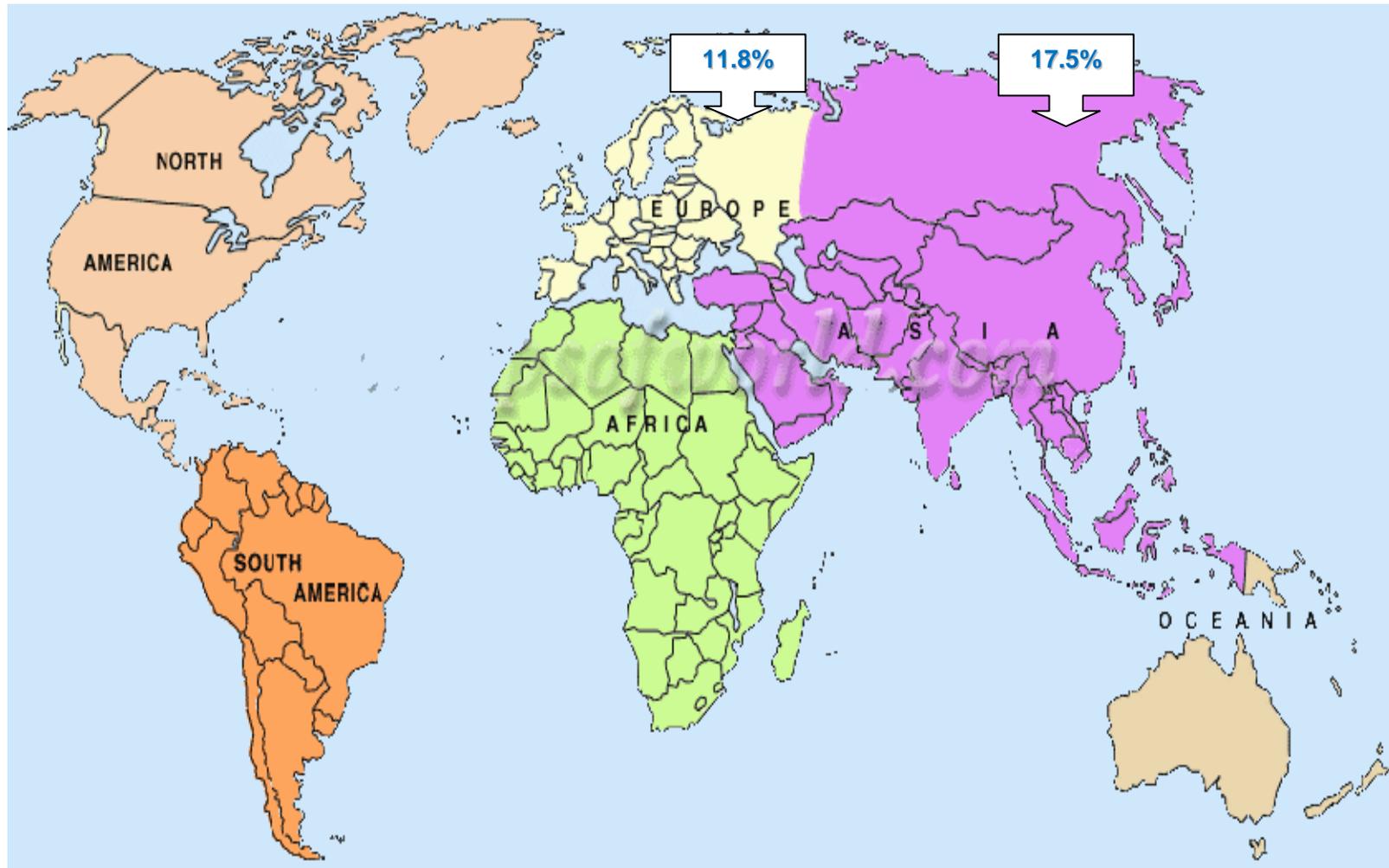
6.3.2. Porcentaje de Resistencia a Claritromicina:



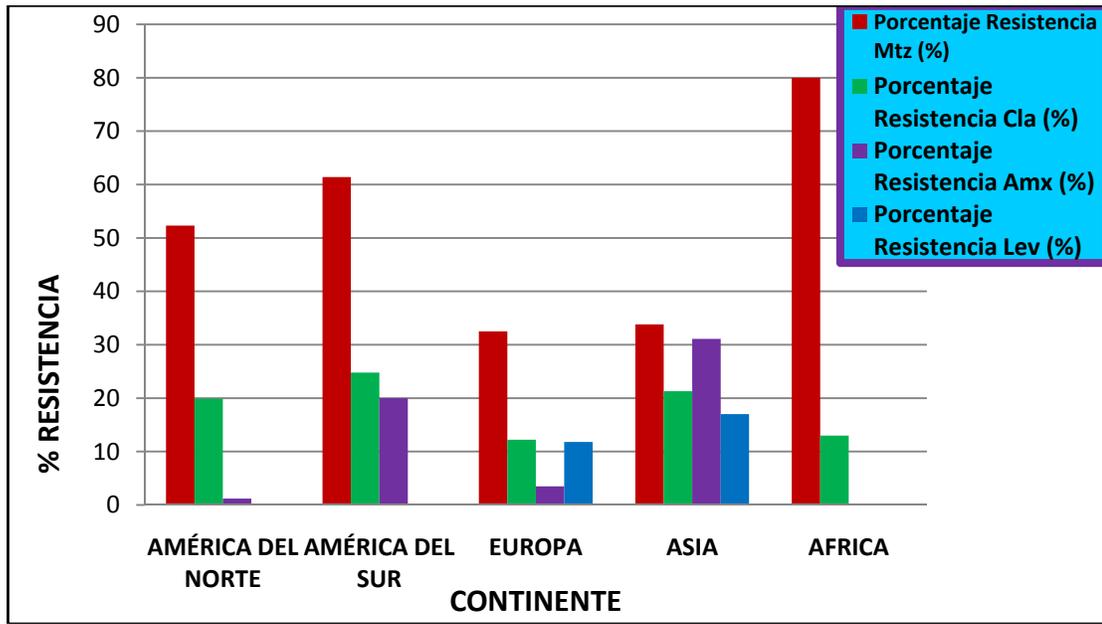
6.3.3. Porcentaje de Resistencia a Amoxicilina:



6.3.4. Porcentaje de Resistencia a Levofloxacina:



6.3.5. Análisis Estadístico:



6.3.6. Intervalo de Confianza

CONTINENTE	IC 95% Mtz	IC95% Cla	IC95% Amx	IC95% Lev
ASIA	26 - 42	13 - 29	19 - 43	5 - 31
AMÉRICA DEL NORTE	46 - 58	9.2 - 28	0 - 70	—
AMÉRICA DEL SUR	57 - 65	17 - 33	12 - 28	—
AFRICA	72 - 88	0 - 31	—	—
EUROPA	27 - 37	6 - 18	15 - 55	0 - 26

7. DISCUSION DE RESULTADOS

La capacidad del *Helicobacter pylori* de sobrevivir y responder a la acción de diferentes antibióticos y su capacidad de colonizar el estómago ha permitido asociarlo con algunas enfermedades gastroduodenales. Debido a su estructura tan compleja le ha permitido inducir respuesta frente a diferentes antimicrobianos empleados en los esquemas de tratamiento para la erradicación de *H. pylori* en enfermedades como úlcera gástrica, úlcera péptica, cáncer gástrico, linfoma MALT, que requieren tratamiento para disminuir la inflamación y evitar el progreso de la enfermedad.

Durante la realización de este trabajo se pudo observar que el esquema de tratamiento establecido a nivel mundial es la terapia triple que consta de un Inhibidor de la Bomba de Protones más dos antibióticos (Amoxicilina, Claritromicina o Metronidazol). La Claritromicina y el Metronidazol aunque son muy utilizados, debido a la resistencia que han adquirido las cepas de *H. pylori* en diferentes regiones, ha sido necesario buscar y evaluar la susceptibilidad a estos antibióticos antes de su administración para poder obtener una alta tasa de erradicación. Las terapias cuádruples o secuenciales también han indicado una buena alternativa de tratamiento porque han llegado a alcanzar tasas de erradicación >92% en pacientes con fallas de tratamiento.

La resistencia a los antimicrobianos varía y ha sido el motivo de este trabajo debido a la necesidad de conocer el porcentaje de resistencia y los mecanismos de resistencia de *H. pylori* como medida preventiva. Después de una revisión amplia de artículos científicos se encontró que la resistencia a los antibióticos ha ido en aumento y depende de la región que se esté investigando. El mayor porcentaje de resistencia que se encontró en *H. pylori* fue al Metronidazol con una tasa de resistencia que varía en los diferentes continentes, África presenta un porcentaje de resistencia de 80%, seguido por América del Sur con 61.4%, América del Norte con 52.3%, Asia con 33.8% y Europa con un 32.5%.

La resistencia a la Claritromicina también ha ido teniendo un aumento significativo a pesar de ser uno de los antibióticos más recomendados. América del Sur presenta 24.8% de resistencia, Asia un 21.3%, América del Norte 19.9%, África 13% y Europa un 12.2%.

Aunque los estudios de resistencia a la Amoxicilina no son muchos, sí se ha notado un aumento en su resistencia, donde Asia presenta un 31.1%, seguido por América del Sur con 20% (destacándose Costa Rica con un 51.7%), Europa con 3.5% y América del Norte con 1.2%.

En nuestro estudio también se quiso evaluar el porcentaje de resistencia reportada en diferentes países a la Levofloxacin, por ser uno de los antibióticos utilizado frecuentemente en la terapia de rescate de *H. pylori* y que por su buen resultado se quiere implementar en la terapia triple. Su porcentaje de resistencia en Asia es alto con un 17.5% y en Europa es de 11.8%. En los demás continentes no se encontró reportes pero si se es sabido que está en investigación.

Los mecanismos de resistencia de *H. pylori* a los antibióticos investigados en este trabajo se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Mecanismo de resistencia de *H. pylori* al Metronidazol, Claritromicina, Amoxicilina y Levofloxacin.

ANTIBIOTICO	MECANISMO DE RESISTENCIA
Metronidazol (Mtz)	Mayor importancia mutación en el gen <i>rdxA</i> . También puede haber mutación en el gen <i>frxA</i> .
Claritromicina (Cla)	Mutación en el gen 23S RNAr → peptidil transferasa. Países Europeos sobresale mutaciones en la región A2143G y A2142G. En Asia la mutación se presenta en la posición A2144G.
Amoxicilina (Amx)	Mutación de la proteína de unión a penicilinas (PBPs) 1A. La PBP-D relacionada con la tolerancia a la <i>Amx</i> .
Levofloxacin (Lev)	Mutación en el gen <i>gyrA</i> y <i>gyrB</i> .

Después de conocer tanto los mecanismos como el porcentaje de resistencia se puede observar que el *Mtz* es el antibiótico que menos se debe administrar en el tratamiento de *H. pylori* debido a su aumento en la resistencia, tal vez por su uso en otras infecciones, así como por las contrariedades que existen en la determinación de la susceptibilidad. El principal mecanismo de resistencia del *Mtz* consiste en la mutación en el gen *rdxA* que codifica una enzima que reduce el *Mtz* en metabolitos activos. En muchas cepas de *H. pylori* la mutación del gen *frxA* suele ser importante cuando se acompaña de la mutación del gen *rdxA*.

La Claritromicina es un antibiótico con buena respuesta en los pacientes que no presentan resistencia. Según la información obtenida en el estudio, el aumento de la resistencia se debe al uso de éste en enfermedades respiratorias durante la infancia, encontrándose un porcentaje mayor en esta etapa que en los adultos. La resistencia a *Cla* se debe a la mutación en el gen 23S RNAr específicamente en la región de la actividad peptidil transferasa en el dominio V. Suele destacarse la mutación en la posición A2143G más que la A2142G sobretodo en países occidentales, mientras que en Asia se ha destacado la mutación en la posición A2144G, en cuanto a Suramérica aún no se ha evaluado profundamente esta situación.

La Amoxicilina presenta su mutación en la proteína de unión a penicilina (PBPs) 1, 2 y 3, sobresaliendo la PBP1A. Estas mutaciones proporcionan resistencia a los β -lactámicos. Su estudio sigue siendo de interés porque no ha sido muy claro el mecanismo exacto por el cual el *H. pylori* adquiere resistencia a la *Amx* y además porque su porcentaje de resistencia no ha indicado tasas tan altas que impidan su uso en el tratamiento de *H. pylori*. También es importante tener en cuenta que la PBP-D tiene un papel fundamental en la tolerancia a la Amoxicilina.

Aunque la resistencia a la Levofloxacin no es muy marcada, es importante seguir realizando investigaciones que demuestren su eficacia, y como se ha considerado en varios trabajos que su resistencia es muy fácil de adquirir, su uso debe ser limitado. La mutación de este antimicrobiano suele presentarse en el gen *gyrA* que

actúa rompiendo las cadenas del cromosoma bacteriano e impedir la replicación y transcripción del DNA bacteriano.

En conclusión, se puede observar que la resistencia a los diferentes antibióticos ha ido en aumento impidiendo la erradicación de *H. pylori* en los pacientes. A pesar de todo lo anterior la terapia triple es la recomendada por los consensos pero es importante destacar que cada país o región debe establecer su propio esquema de tratamiento para evitar fracasos y aumento en la resistencia a los antibióticos sobretodo en pacientes que tras un fracaso del tratamiento suelen adquirir la resistencia a los antibióticos utilizados cuando vuelven a tomarlos.

El uso de la terapia triple proporciona buenas tasas de erradicación cuando la resistencia está ausente. En regiones como la nuestra el uso de la levofloxacina está siendo muy estudiada debido al gran porcentaje de resistencia tanto para Claritromicina (>20%) como para el Metronidazol (>80%). Lo importante de imponer nuevos esquemas es tener en cuenta que los efectos adversos sean los más mínimos y que la tasa de erradicación en los pacientes (cepas) susceptibles al antibiótico utilizado supere el 90-95%. El costo y el fácil acceso del antibiótico también es importante para evitar el uso desmedido de éste por parte de los pacientes.

8. CONCLUSIONES

Luego del desarrollo del trabajo (monografía) se puede llegar a las siguientes conclusiones:

- El uso del *Mtz*, *Cla* y *Amx* debe estar limitado según la región geográfica teniendo en cuenta su porcentaje de resistencia.
- El mayor porcentaje de resistencia del *H. pylori* es al *Mtz* y a la *Cla*, resaltándose en los países en vías de desarrollo.
- Según el Consenso de *Maaschtrich* III hay que evitar el uso del *Mtz* y *Cla* cuando presente una resistencia del 20-40% y 15-20% respectivamente.
- Antes de administrar cualquier antibiótico es necesario conocer la susceptibilidad del paciente o de la región para evitar un aumento en la emergencia y persistencia de cepas de *H. pylori* resistentes en el tracto gastrointestinal.
- El uso de la terapia triple aunque es una buena elección es preferible explorar las tasas de erradicación en cada región, o recurrir a terapias cuádruples o secuenciales que han obtenido tasas de erradicación >90% cuando la terapia triple ha fracasado (tasa de erradicación es baja).
- La Amoxicilina sigue siendo un antibiótico importante en la erradicación de *H. pylori*.
- El uso de Levofloxacina ha inducido buenos resultados pero hay que seguir investigando y evitar su uso desproporcionado.
- Lo importante para la elección del antibiótico en la erradicación de *H. pylori* es que éste cumpla ciertos criterios establecidos por el consenso de *Maaschtrich* III:
 - ✓ Proporcionar un porcentaje de Erradicación >90%.
 - ✓ Efectos secundarios <5%.
 - ✓ Bajas Tasas de Resistencia.
 - ✓ Fácil cumplimiento
 - ✓ Bajo costo.
- Establecer Programas de Vigilancia de la Susceptibilidad de las cepas de *H. pylori* en cada región.

BIBLIOGRAFÍA

- Aboderin, Oladiipo A.; Abdu, Abdul R.; Odetoyin, Babatunde W.; Okeke, Iruka N.; Lawal, Oladejo O.; Ndububa, Dennis A.; Agbakwuru, Augustine E.; y Lamikanra, Adebayo. Oladiipo A. Aboderin.: Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from patients in Ile-Ife, South-west, Nigeria. *Afr Health Sci.*, 2007, Vol. 7: 143–147.
- Acosta, Claudia P.; Arboleda, Yexania; Sierra, Carlos H.: *Helicobacter pylori*: Infección y Enfermedad. Popayán, Colombia, Diciembre 15 de 2006.
- Alarcón, T.; Domingo, D.; Prieto, N.; de la Obra, P.; López-Brea, M.: Actividad *in vitro* de claritromicina y metronidazol frente a *Helicobacter pylori* en diferentes atmósferas de incubación. *Rev. Esp. Quimioterap.*, 2002, Vol.15: 341-345.
- Alarcón, Teresa; Baquero, Margarita; Domingo, Diego; López-Brea, Manuel; Royo, Gloria. 2004. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Helicobacter pylori*. Procedimientos en Microbiología Clínica: Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Segunda Edición. SEIMC. España. Eds.: Emilia Cercenado y Rafael Cantón. Capítulo 17.
- Alarcón, Teresa; Vega, Alba E.; Domingo, Diego; Martínez, María J.; Lopez-B., Manuel: Clarithromycin Resistance among *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Children: Prevalence and Study of Mechanism of Resistance by PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, Vol. 41: 486–488.
- Alba P., Ricardo S.; Toledo, Roberto A.; Viana C., María L.: *Helicobacter pylori*: Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*, 2006, N° 158: 9-12.
- Anderson, Kevin L. La resistencia de las bacterias a los antibióticos ¿un ejemplo apropiado de cambio evolutivo?. *Creation Research Society Quarterly*, 2005, Vol. 41: 318-326.

- Boyanova Lyudmila, Nikolov Rossen, Lazarova Elena, Gergova Galina, Katsarov Nikolai, Kamburov Víctor, Spassova Zoya, Derejian Sirigan, Jelev Christo, Ivan Mitov y Krastev Zacharii: Antibacterial resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Bulgarian children and adult patients over 9 years: Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Journal of Medical Microbiology, 2006, Vol. 55:65-68.
- Bravo, Luis E.; Cortés, Armando; Carrascal, Edwin; Jaramillo, Roberto; García, Luz S.; Bravo, Paco E.; Badel, Aníbal; Bravo, Pablo A: *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. Colombia Médica, 2003. Vol. 34: 124-131.
- Cameron, Ewen A.B.; Powell, Katharine U.; Baldwin, Lynette; Jones, Philip; Bell, G. Duncan; Williams, Simon G.J.: *Helicobacter pylori*: antibiotic resistance and eradication rates in Suffolk, U.K., 1991-2001. Epidemiology. Journal of Medical Microbiology, 2004, Vol. 53:535-538.
- Chisholm, Stephanie A.; Owen, Robert J.: Mutations in *Helicobacter pylori* *rdxA* gene sequences may not contribute to metronidazole resistance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003, Vol. 51, 995–999.
- Datta, S.; Chattopadhyay, S.; Patra, R.; R. de; Ramamurthy. T.; Hembram J.; Chowdhury A.; Bhattacharya, S.K.; Berg, D.E.; Nair, G.B.; Mukhopadhyay, A.K.: Most *Helicobacter pylori* strains of Kolkata in India are resistant to metronidazole but susceptible to other drugs commonly used for eradication and ulcer therapy. Aliment Pharmacol Ther, 2005, Vol. 22: 51–57.
- De Francesco, Vincenzo; Margiotta, Marcella; Zullo, Angelo; Hassan, Cesare; Giorgio, Floriana; Burattini, Osvaldo; Stoppino, Giuseppe; Cea, Ugo; Pace, Antonella; Zotti, Mariangela; Morini, Sergio; Panella, Carmine; Ierardi, Enzo: Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, Vol. 59: 783–785.
- De Francesco, Vincenzo; Margiotta, Marcella; Zullo, Angelo; Hassan, Cesare; Troiani, Laura; Burattini, Osvaldo; Stella, Francesca; Di Leo, Alfredo; Russo, Francesco; Marangi, Stefania; Monno, Rosa; Stoppino, Vincenzo; Morini, Sergio; Panella, Carmine; Ierardi, Enzo: Clarithromycin Resistant Genotypes

and Eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.*, 2006, Vol.144: 94-100.

- De Miquel D., Boixeda; de Argíla C., Martín: Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 2000, Vol. 24: 1-8.
- Domingo, Diego; Alarcón, Teresa; Vega, Alba E.; García, José A.; Martínez, María J.; López-B., Manuel.: Factores microbiológicos que afectan a la erradicación de *Helicobacter pylori* en población adulta y pediátrica, 2002. Vol.20: 431–434.
- Duck, William M; Sobel, Jeremy; Pruckler, Janet M.; Song, Qunsheng; Swerdlow, David; Friedman, Cindy; Sulka, Alana; Swaminathan, Balasubra; Taylor, Tom; Hoekstra, Mike; Griffin, Patricia; Smoot, Duane; Peek, Rick; Metz, David C.; Bloom, Peter B; Goldschmid, Steven; Parsonnet, Julie; Triadafilopoulos, George; Perez-Perez, Guillermo I.; Vakil, Nimish; Ernst, Peter; Czinn, Steve; Dunne, Donald; Gold, Ben D.: Antimicrobial Resistance Incidence and Risk Factors among *Helicobacter pylori* Infected Persons, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, Vol. 10: 1088-1094.
- Dzieniszewski, J.; Jarosz, M.: Guidelines in the Medical Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2006, Vol. 57: 143-154.
- Edgie-Mark A. Co; Schiller, Neal L.: Resistance Mechanisms in an In Vitro-Selected Amoxicillin-Resistant Strain of *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, Vol. 50: 4174–4176.
- Edwards, David I.: Mechanisms of selective toxicity of metronidazole and other nitroimidazole drugs. *Br J Vener Dis*, 1980, Vol. 56: 285-90.
- Engin Altintas; Orhan Sezgin; Oguz Ulu; Ozlem Aydin; Handan Camdeviren.: Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*, 2004, Vol. 10:1656-1658.
- Fariña, Norma; Kasamatsu, Elena; Samudio, Margarita; Morán, Miryam; Sanabria, Rosa; Laspina, Florentina: Susceptibilidad a antibióticos de cepas paraguayas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes con enfermedad

gastro-duodenal. Rev. Médica de Chile, Santiago, 2007. Vol. 135: 1009-1014.

- Fochesatto, Noelia A.; Guayán, Víctor A.; Moran, Edith L.; Vizcaíno, Arturo A.: *Helicobacter pylori* y enfermedad gastroduodenal: Bases para el Diagnóstico y Tratamiento. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2004, No. 138: 11-17.
- Forné B., Monserrat: Tesis Doctoral: Diagnóstico de la Infección por *H. pylori* y tratamiento de la infección en pacientes con úlcera duodenal, Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2001.
- Foschesatto Noelia A.; Ariel G., Víctor; Isabel Morán Edith L.: *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in the United Kingdom: the effect of age, sex and socio-economic status. Aliment Pharmacol Ther, 2001, Vol. 15: 1473-1478.
- Gerrits, Monique M.; Van der Wouden, Egbert-Jan; Bax, Dorine A.; Van Zwet, Anton A.; Van Vliet, Arnoud H.M.; de Jong, Albertine; Kusters, Johannes G.; Thijs Jaap C.; Kuipers Ernst J.: Role of the *rdxA* and *frxA* genes in oxygen-dependent metronidazole resistance of *Helicobacter pylori* Journal of Medical Microbiology, 2004, Vol. 53: 1123–1128.
- Gómez Martínez Julián. 2001. Caracterización Molecular de Cepas de *H. pylori*, Reproducción del Modelo Animal en ratones y estudio de los mecanismos de la Inflamación. Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina. Departamento de Microbiología y Parasitología Sanitaria. División de Ciencias de la Salud. Barcelona. 80 páginas.
- Gómez, Martín; Otero, William; Gutiérrez, Oscar: Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Encuesta en un grupo de médicos generales y especialistas en Colombia. Rev. Colombiana de Gastroenterología, Bogotá 2007, Vol. 22: 7-16.
- Goodwin, Avery; Kersulyte, Dangeruta; Sisson, Gary; Veldhuyzen Van Z., Sander J.O.; Berg, Douglas E.; Hoffman, Paul S.: Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* is due to null mutations in a gene (*rdxA*) that encodes

and oxygen-insensitive NADPH nitroreductase. *Molecular Microbiology*, 1998, Vol. 28: 383-393.

- Hernández T., Manuel: *Helicobacter pylori*: La bacteria que más infecta al ser humano. Actualización: Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. *Revista Cubana Aliment. Nutr.* 2001; Vol. 15:42-54.
- Hideyuki, Miyachi; Ikuya, Miki; Nobuo, Aoyama; Daisuke, Shirasaka; Yuko, Matsumoto; Masanori, Toyoda; Toshifumi, Mitani; Yoshinori, Morita; Takao, Tamura; Shohiro, Kinoshita; Yoshie, Okano; Shunichi, Kumagai; Masato, Kasuga.: Primary Levofloxacin Resistance and *gyrA/B* Mutations Among *Helicobacter pylori* in Japan., *Helicobacter*, Journal compilation, Blackwell Publishing Ltd., 2006, Vol. 11: 243–249.
- Janssen M.J.R., Hendrikse L., de Boer S.Y., Bosboom R., de Boer W.A., Laheij R.J.F., Jansen J.B.M.J. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time. *The Journal of Medicine*, 2006, Vol. 64: 191-195.
- Jenks, Peter J.; Edwards, David I.: Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2002, Vol. 19: 1–7.
- Kim, Nayoung; Kim, Jung M.; Kim, Chung H.; Park, Young S.; Ho Lee, Dong; Kim, Joo S.; Jung, Hyun C.; Song, In Sung.: Institutional Difference of Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains in Korea. *Alimentary Tract: Clinical Research. J Clin Gastroenterol*, 2006; Vol. 40: 683–687.
- Kobayashi, Intetsu; Saika, Takeshi; Muraoka, Hiroe; Murakami, Kazunari; Fujioka, Toshio.: *Helicobacter pylori* isolated from patients who later failed *H. pylori* eradication triple therapy readily develop resistance to clarithromycin. *Journal of Medical Microbiology*, 2006, Vol. 55: 737–740
- Kohanteb, J.; Bazargani, A; Saberi-Firoozi, M.; Mobasser, A.: Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to selected agents by agar dilution method in Shiraz-Iran. *Indian J Med Microbiol*, 2007, Vol. 25: 374-377.
- Kohanteb, J.; Bazargani, A; Saberi-Firoozi, M.; Mobasser, A.: Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to selected agents by agar dilution method in Shiraz-Iran. *Indian Association of Medical Microbiologists*, 2007, Vol. 25: 374-377.

- Marija, Rosandie: Antibiotic-Resistance Patterns of *Helicobacter pylori* in Croatia: Cohort Study. Croatian Medical Journal, 2001, Vol. 42: 45-48.
- Megraud Francis.: *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. Gut, 2007, Vol. 56:1502.
- Megraud, F.; Lamouliatte, H.: Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther, 2003; Vol. 17: 1333–1343.
- Megraud, Francis; Lehours, Philippe. Clinical Microbiology Reviews, 2007: 280–322.
- Moder, Karen-Anja; Layer, Franziska; Konig, Wolfgang; Konig, Brigitte: Rapid screening of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* by pyrosequencing. Journal of Medical Microbiology, 2007, Vol. 56: 1370–1376.
- Morales, Ma. del R.; Castillo R., Gonzalo; López V., Yolanda; Cravioto, Alejandro. 2006. *Helicobacter pylori*. Lab. de Inmunología Molecular Microbiana. Facultad de Medicina, UNAM.
- Okamoto, Takeshi; Yoshiyama, Hironori; Nakazawa, Teruko; Park, In-Dal; Chang, Myung-Woong; Hideo Yanai, Hideo; Okita, Kiwamu; Shirai, Mutsunori: A change in PBP1 is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2002, Vol. 50: 849–856.
- Oladiipo A. Aboderin; Abdul R. Abdu; Babatunde Wumi Odetoyin; Iruka N., Okeke; Oladejo O.; Lawal, Dennis A.; Ndububa, Augustine E., Agbakwuru; y Adebayo, Lamikanra: Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from patients in Ile-Ife, South-west, Nigeria. African Health Sciences, 2007, Vol. 7: 143-147.
- Ortiz G., Anita P.; Lima R., Marcelo; Yune, Helena; Borges, Benvengo; Lea, Vitiello; Maira de Carvalho B., Miranda; Mendonça, Sergio; Pedrazzoli J., José.: Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. BMC Gastroenterology, 2003, Vol. 3: 1-6.
- Osato, Michael S.; Reddy, Rita; Reddy, Siddharta G.; Penland, Rebecca L.; Malaty, Hoda M.; Graham, David Y.: Pattern of primary resistance of

Helicobacter pylori to metronidazole or Clarithromycin in the United States. Arch Intern Med, 2001, Vol. 161: 1217-1220.

- Paez R., Óscar: *Helicobacter pylori*: Resistencia Bacteriana vs. Tratamiento Inadecuado. ACG. 140-141.
- Pajares G. J.M.; *et al.* *Helicobacter pylori* infection: Antibiotic Resistance. Revista Española de Enfermedades Digestivas, 2007, Vol. 99: 63-70.
- Paul, Ralf; Postius, Stefan; Melchers, Klaus; Schafer, Klaus P.: Mutations of the *Helicobacter pylori* Genes *rdxA* and *pbp1* Cause Resistance against Metronidazole and Amoxicillin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001, Vol. 45: 962–965.
- Premoli, Gloria; González, Anajulia; Millán M., Beatriz; Percoco, Tiziana; Vielma, Amilcar: Diagnóstico de *Helicobacter pylori* mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Centro de Investigaciones Odontológicas, Mérida-Venezuela. Rev. Cubana Med. Trop. 2004, Vol. 56: 85-90.
- Pueyo, A.M.; Huarte, M.P.; Jiménez, C.: Epidemiology of infection by *Helicobacter pylori*. ANALES Sis San Navarra, 1998, Vol. 21: 9-17.
- Romano M., Iovene M.R., Russo M.I., Rocco A., Salerno R., Cozzolino D., Pilloni A.P., Tufano M.A., Vaira D. y Nardone G. J.: Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. Clin. Pathol., 2008, Vol. 61: 1112-1115.
- Sahagún-Flores, José E.; López-Peña, Luis S.; Juan de la Cruz-Ramírez J., Juan de la C.; García-Bravo, Mónica S.; Gómez, Rosalba P.; García de Alba G., Javier E.: Erradicación de *Helicobacter pylori*: esquema triple tradicional versus mismo esquema más probiótico. Cir Ciruj, 2007, Vol. 75: 333-336.
- Sisson, Gary; Goodwin, Avery; Raudonikiene, Ausra; Hughes, Nicky J.; Mukhopadhyay, Asish K.; Berg, Douglas E.; Hoffman Paul S.: Enzymes Associated with Reductive Activation and Action of Nitazoxanide, Nitrofurans, and Metronidazole in *Helicobacter pylori*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, Vol. 46: 2116–2123.

- Zlemniak W. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication taking into account its resistance to antibiotics. Journal of physiology and pharmacology, 2006, Vol. 57: 123-141.