

**PREVALENCIA Y MECANISMOS DE RESISTENCIA DE Helicobacter pylori A
TETRACICLINA:**

REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA

RAMIREZ BULLA PAOLA ANDREA



PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

BACTERIOLOGIA

Bogotá D.C.

NOVIEMBRE 2011

**PREVALENCIA Y MECANISMOS DE RESISTENCIA DE Helicobacter pylori A
TETRACICLINA**

REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA

RAMIREZ BULLA PAOLA ANDREA

APROBADO

**Ingrid Schuler, Ph.D
Decana Académica
Facultad de Ciencias**

**Diana Patiño C., MSc.
Directora Carrera Bacteriología
Facultad de Ciencias**

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 en sus trabajos de tesis. Solo velara porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra la persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

**PREVALENCIA Y MECANISMOS DE RESISTENCIA DE Helicobacter pylori A
TETRACICLINA:**

REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA

TABLA DE CONTENIDO	Pág.
Resumen	1
Introducción	1
Justificación	2
Marco teóricos referentes conceptuales	3
Objetivos	5
Metodología de la revisión sistemática de la literatura	5
Selección de los estudios	6
Estrategias de búsqueda de artículos	6
Evaluación de la calidad metodológica	7
Resultados	8
Evaluación de la calidad metodológica	9
Discusión	15
Conclusiones	16
Referencias	17

PREVALENCIA Y MECANISMOS DE RESISTENCIA DE *Helicobacter pylori* A TETRACICLINA:

REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA

RESUMEN

La resistencia antibiótica es una de las causas que más se asocia a falla terapéutica en la erradicación de *Helicobacter pylori*. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática de la literatura, sobre la prevalencia de resistencia que presenta *Helicobacter pylori* frente a tetraciclina en diferentes áreas geográficas y sobre las posibles mutaciones que generan esta resistencia.

La búsqueda de los estudios sobre resistencia que presenta esta bacteria a tetraciclina se realizó en bases de datos como Medline, Science Direct (Elsevier), Ovid, Pubmed, Lilacs y MEDICLATINA, y se realizaron listas de verificación para evaluar la calidad metodológica de los estudios en el programa REVMAN 5.

Se evidenció una prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori* con tasas de prevalencia de 1% para Norte América, 8% para Centro y Sur América; 5% para Asia y 2% para Europa. La mutación asociada a estas resistencias fue la mutación en el gen 16S rRNA en los nucleótidos de la posición AGA965 a 967TTC responsable de alta resistencia a tetraciclina.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria flagelada que tiene la capacidad de colonizar la mucosa gástrica y se estima que aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada con esta bacteria. (Torres, L. *et al*, 2008). Se puede adquirir durante la infancia y esta infección puede persistir en la mucosa gástrica durante toda la vida si no es tratada. *H. pylori* causa gastritis crónica posterior a la infección inicial, puede permanecer en silencio durante mucho tiempo debido a el equilibrio dinámico entre la bacteria y su huésped humano, o desarrollar enfermedades más graves (Ricci, V, *et al*, 2011).

Los antibióticos comúnmente usados para erradicar la infección por *H. pylori* incluyen amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, metronidazol y un inhibidor de la bomba de protones. (Anoushiravani M, *et al*, 2009). Sin embargo, estos tratamientos pueden fallar por diferentes razones, por lo general debido a los factores entrelazados de falta de cumplimiento con el tratamiento y la resistencia a los antibióticos especialmente con la

incidencia creciente de cepas resistentes a claritromicina. (Chuah SK, *et al*, 2011) (O'Connor, *et al*, 2009)

Dentro del esquema de segunda línea para erradicación de *H. pylori*, uno de los antibióticos que muestra menores valores de resistencia primaria es tetraciclina, (Megraud F, *et al*, 1999) este es un antibiótico inhibidor de la síntesis de proteínas que tiene actividad contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas. (Anoushiravani M, *et al*, 2009). Se une a la subunidad 30S-ribosomal y bloquea la unión de aminoacil-tRNA, evitando la formación de las cadenas peptídicas. (Anoushiravani M, *et al*, 2009). Se han propuesto varios factores de resistencia de *H. pylori* a tetraciclina como son absorción del antibiótico, inactivación enzimática de tetraciclina, incremento de bombas de expulsión, sin embargo, el mecanismo más estudiado es la mutación en el gen 16S rRNA. (Glocker, *et al.*, 2005).

El gen 16S rRNA, es un componente de la subunidad 30S ribosomal, el cual es el blanco de la tetraciclina. Diferentes investigaciones han identificado una triple mutación para adquirir esta resistencia y una sustitución de los nucleótidos de la posición AGA965 a 967TTC responsable de los altos niveles de resistencia de *H. pylori* a tetraciclina. (Nonaka, *et al*, 2005).

Además de las mutaciones genéticas que presenta la bacteria para hacer resistencia a tetraciclina, existen fallas terapéuticas que provocan una mayor o menor prevalencia de la resistencia en diferentes áreas geográficas. Así, como se ha encontrado una resistencia similar tanto en Europa (2.1%), Asia (2.4%) y América (2.7%), así mismo se encontraron valores aumentados en Corea (8.8%), Chile (26.8%) y Camerún (49.3%). (De Francesco, *et al*, 2010).

El interés de este trabajo es la investigación y la descripción de la prevalencia de resistencia de *H. pylori* en la literatura científica en diferentes áreas geográficas, así como la búsqueda de las posibles causas de esta resistencia para aportar un conocimiento más claro acerca de la resistencia a este antibiótico.

JUSTIFICACION

Infecciones por *Helicobacter pylori* ocurren en aproximadamente el 50% de la población global humana, asociada con el desarrollo de diferentes enfermedades gastroduodenales. (Blaser MJ; *et al*, 2004). Entre los individuos infectados, aproximadamente el 10% desarrolla ulcera péptica, el 1 al 3% desarrolla adenocarcinoma gástrico y <0.1% linfoma gástrico tipo MALT. (Wroblewski L, *et al*, 2010)

A pesar de una disminución general de la incidencia de cáncer gástrico, este sigue siendo el cuarto tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el

mundo. (Yamaoka Y, 2010). Los reportes en Colombia indican que para el año 2009, la incidencia de cáncer de estómago fue de 342 casos, siendo el 6.3% de todos los tipos de cáncer reportados para este año, antecedido por cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata y cáncer de glándula tiroides. (Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional del Cáncer, 2011)

El tratamiento para la erradicación de *H. pylori* combina 2 o 3 antibióticos junto con un inhibidor de la bomba de protones. Entre los antibióticos comúnmente utilizados se incluyen amoxicilina, claritromicina, tetraciclina y metronidazol (Anoushiravani M; *et al* 2009). La resistencia de *H. pylori* a diferentes antibióticos se ha incrementado en los últimos años, afectando la eficacia de los tratamientos para tratar las diferentes patologías que pueda causar esta bacteria.

El propósito de esta investigación fue realizar una revisión sistemática de la literatura científica, sobre la resistencia de *H. pylori* a tetraciclina y con ello investigar los mecanismos por los cuales esta bacteria hace resistencia a este antibiótico y además realizar una actualización de los datos de resistencia global de este microorganismo para determinar porcentajes de resistencia y con ello poder aportar un conocimiento más claro del comportamiento de esta resistencia en diferentes áreas geográficas.

MARCO TEORICO REFERENTES CONCEPTUALES

Helicobacter pylori es un organismo microaerófilo, Gram negativo de crecimiento lento, en forma de espiral y flagelado (Ricci V, *et al*, 2011). Tiene de dos a seis flagelos que le dan la motilidad necesaria para soportar el peristaltismo gástrico y penetrar en la mucosa del estómago, es ureasa, catalasa y oxidasa positiva, su principal reservorio es el estómago humano. (Brown 2000).

Este microorganismo infecta la mucosa gástrica causando gastritis crónica. Esta infección a menudo puede persistir de por vida y la inflamación crónica de la mucosa gástrica, puede conducir a una amplia variedad de enfermedades del tracto gastrointestinal superior, como: gastritis atrófica, úlcera gastroduodenal, cáncer gástrico, linfoma gástrico tipo MALT y pólipos gástricos. (Malfertheiner P, *et al*, 2007)

Independientemente de su histología, la mayoría de cánceres gástricos, presentan infección por *H. pylori*, estos tumores muy rara vez surgen de la mucosa gástrica sin inflamación. Por lo tanto, *H. pylori* se considera como el factor que está más estrechamente relacionado con el desarrollo de cáncer gástrico. (Asaka M, *et al*, 2010). De igual manera, la mayoría de cepas de *H. pylori* expresan factores de virulencia que se han desarrollado para afectar las vías de señalización celular del huésped. Entre las muchas características únicas de *H. pylori*, una de las más notables es su capacidad de sobrevivir durante décadas en el ambiente gástrico, debido a la incapacidad del huésped

para eliminar la infección. A diferencia de otros virus y bacterias, *H. pylori* ha desarrollado la capacidad de colonizar el ambiente altamente ácido encontrado en el estómago a partir del metabolismo de la urea, que por medio de la ureasa genera dióxido de carbono y amonio, este genera un ambiente neutro que envuelve a la bacteria. (Wroblewski L, *et al*, 2010).

La erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de cáncer gástrico en individuos infectados sin lesiones pre malignas. Estudios prospectivos aleatorizados demostraron que la erradicación de *H. pylori* reduce significativamente la presencia de lesiones malignas, proporcionando evidencia, que *H. pylori* tiene un efecto en las etapas tempranas de carcinogénesis gástrico. (Mera, R, *et al*, 2005)

Las principales razones del fracaso en la erradicación de la infección por *H. pylori* incluye la resistencia a los antibióticos y pobre adherencia al tratamiento. (Chuah SK, *et al*, 2011). Las tasas de resistencia varían notablemente en diferentes áreas geográficas y por lo tanto la selección de regímenes terapéuticos necesita ajustes de acuerdo a los patrones de resistencia local. La prevalencia de resistencia a antibióticos en varias regiones se correlaciona con el uso general de antibióticos en la región. (Selgrad M, *et al*, 2011).

En los tratamientos de erradicación de *H. pylori*, se encuentra el esquema de primera línea que está compuesto por un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina o metronidazol, este esquema es más efectivo si se extiende a más de siete días. Debido al aumento de la resistencia a los antibióticos usados en el tratamiento de primera línea, se necesita considerar el esquema de tratamiento en diferentes regiones. (Malferttheiner, *et al*, 2007). El esquema de rescate en caso de fracaso del primer tratamiento es el esquema cuádruple que consiste en un inhibidor de la bomba de protones, más citrato de bismuto, tetraciclina y metronidazol con eficacia media del 80%. De haber un segundo fracaso, pudiera realizarse cultivo de *H. pylori* para conocer su sensibilidad antibiótica. Dentro de los antibióticos en el esquema de tercera línea están levofloxacina, furazolidona, rifabutina y azitromicina, siendo levofloxacina el mejor documentado se recomienda con amoxicilina más el inhibidor de la bomba de protones. (Latorre R, *et al*, 2008) (Malferttheiner, *et al*, 2007).

En el esquema cuádruple de erradicación de *H. pylori*, tetraciclina es un antibiótico fundamental (Kim JJ, *et al*, 2001). Sus valores de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) generalmente reportados son 0.25-2 mg/L y la resistencia al antibiótico empieza con valores ≥ 4 mg/L de MIC. (De Francesco V, *et al*, 2011).

Tetraciclina actúa como un agente bacteriostático de amplio espectro por unión a los receptores de la subunidad 30S ribosomal, bloqueando la unión del sitio aceptor aminoacil-tRNA, por lo tanto se detiene la síntesis de las cadenas peptídicas. (Trieber C, *et al*, 2002).

La resistencia de tetraciclina en *H. pylori* se asocia con una triple mutación en el gen 16S rRNA componente de la subunidad 30S ribosomal blanco de tetraciclina, en los nucleótidos A926T, G927T, A928C, confiriendo altos niveles de resistencia a tetraciclina encontrados en el mundo. (Gerrits MM, et al, 2002). Estudios recientes han identificado 2 a 6 sitios probables en la interacción ribosoma de alta afinidad a los antibióticos, mientras que varias investigaciones bioquímicas reportan múltiples, probablemente cientos de sitios de unión de baja afinidad con MIC \leq 4 mg/L. (De Francesco V, et al, 2011). La resistencia bacteriana a este antibiótico, aunque no es tan alta, parece ir en aumento. Las cepas resistentes muestran un amplio rango de MIC (2-256 mg/L). (Trieber C, et al, 2002).

Entre las pruebas de evaluación de susceptibilidad microbiana se incluye E-test y el Método de Dilución en Agar siendo este último, el método de referencia por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), esta prueba está basada en cultivos de *H. pylori* en el que se determina la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos comúnmente usados en la terapia de erradicación, aunque es de elección, no se realiza rutinariamente en el diagnóstico de resistencia del *H. pylori* por su compleja metodología. (Ávila JM, et al, 2009). E-test es altamente concordante con el método de referencia y está recomendado por la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). (Rey M, et al, 2008).

OBJETIVOS

- OBJETIVO GENERAL
 - Realizar una revisión de tema de la resistencia de *Helicobacter pylori* a tetraciclina describiendo sus mecanismos de resistencia.
- OBJETIVOS ESPECIFICOS:
 - Relacionar la prevalencia de la resistencia de *H. pylori* a tetraciclina en las diferentes áreas geográficas.
 - Describir los mecanismos de resistencia que tiene *H. pylori* a tetraciclina.

METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Las revisiones sistemáticas proveen una síntesis y recopilación racional de múltiples investigaciones básicas, supera las limitaciones de las revisiones narrativas al aplicar estándares rigurosos a la investigación secundaria donde la unidad del estudio son otros estudios de investigación como si fueran aplicados a estudios de investigación primaria, siendo parte esencial en la respuesta de preguntas específicas de la práctica clínica. (Beltrán, 2005)

Se realizó una selección de los estudios (criterios de inclusión y de exclusión) y estrategia de búsqueda.

SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

- **Criterios de Inclusión:**
 - Se incluyó artículos que determinen la prevalencia de la resistencia de *H. pylori* a tetraciclina y / o mutaciones relacionadas con la resistencia
 - Artículos en los cuales la resistencia sea evaluada por métodos de dilución en agar, E-test o técnicas de biología molecular.
 - Cualquier artículo se aceptó en cuanto a las edades de los participantes, tratamientos previos que hayan recibido los pacientes y patologías previas de los participantes.
 - Artículos en donde su investigación haya sido descriptiva.
 - Estudios realizados y publicados entre los años 1998 hasta la actualidad.

- **Criterios De Exclusión**
 - Artículos en los cuales la resistencia se reporte en tesis doctorales, Literatura gris, revisiones o cualquier otro tipo de estudio que no sea descriptivo.
 - Artículos en los cuales la resistencia sea evaluada por el método de difusión en disco.
 - Estudios que busquen resistencia a antibióticos donde no incluyan a Tetraciclina.
 - Estudios en donde no se explique claramente la metodología de las pruebas utilizadas.
 - Artículos que no describan claramente la resistencia a este antibiótico.
 - Artículos con fecha de publicación anterior a 1998.

ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA DE ARTICULOS

Localización de los estudios

- Bases electrónicas
 - Dentro de la búsqueda de artículos, se realizó una exploración en bases de datos como Medline, ScienceDirect (Elsevier), Ovid, Pubmed, Lilacs y MEDICLATINA, con fechas desde 1998 a la actualidad, incluyendo artículos en español y en inglés.
 - Además en la búsqueda se incluyeron palabras claves con su respectiva traducción en inglés como: *H. pylori*, tetraciclina, resistencia, tratamiento, epidemiología, 16S rRNA. No hubo restricción en cuanto a las edades, resistencias primarias o secundarias de los pacientes y patologías de los participantes.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Para evaluar la calidad de los artículos se realizó una lista de chequeo basándose en los parámetros de la guía para usuarios de la literatura médica (Jaeschke, et. al., 1997). Los ítems de evaluación de la calidad se muestran en la tabla 1. Dos observadores realizaron de forma independiente y ciega la evaluación de calidad de los artículos, asignándole un puntaje final a cada artículo.

Tabla 1. Ítems para evaluación de la calidad metodológica de los artículos.

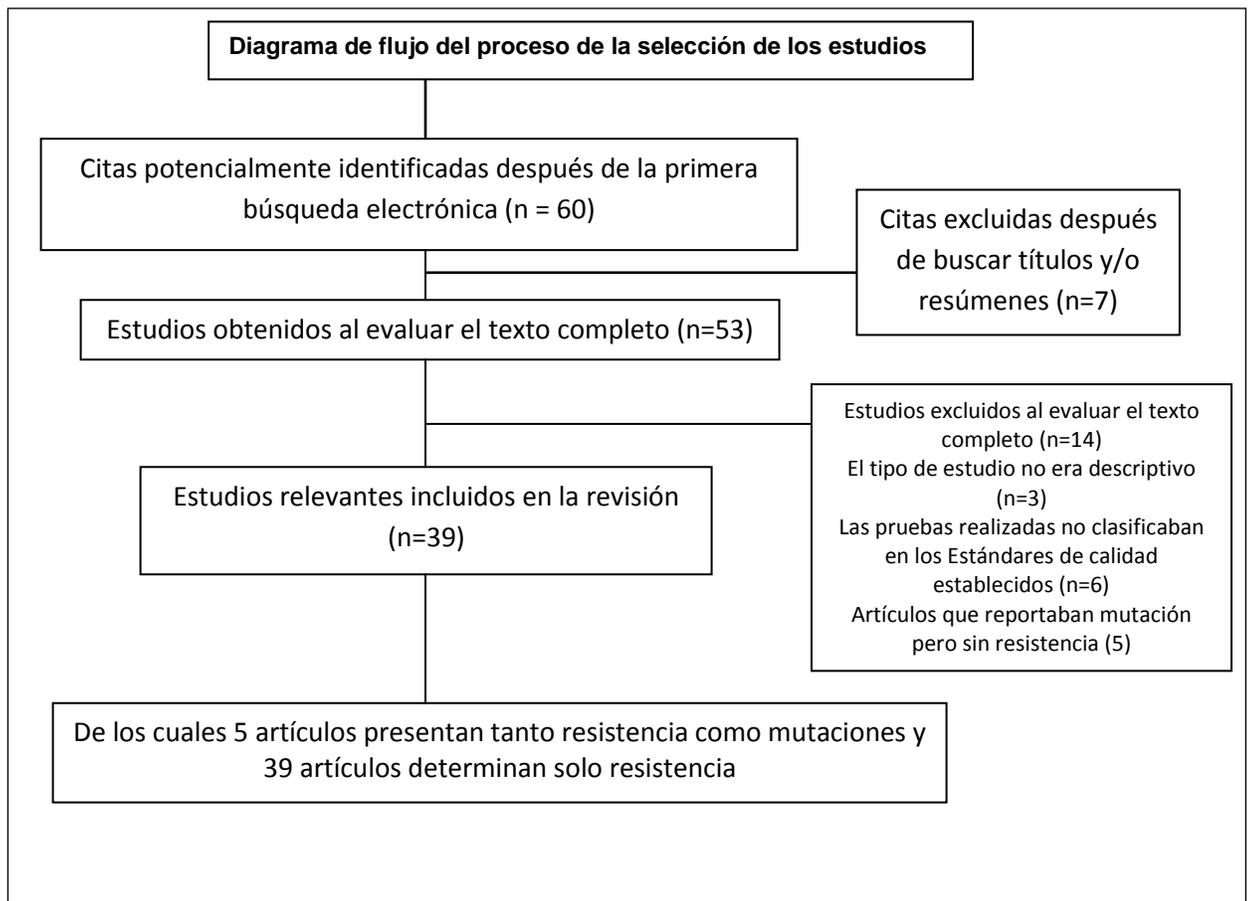
Ítem 1.	¿Se realizó una descripción detallada de los métodos para realizar las pruebas de susceptibilidad a tetraciclina?
Ítem 2.	¿Se estableció la resistencia de <i>H. pylori</i> a tetraciclina o valores para calcular dicha resistencia?
Ítem 3.	¿Se estableció la posible mutación que genera resistencia y fue reportada mediante una técnica adecuada?
Ítem 4.	¿Fueron precisados los sesgos en el estudio?
Ítem 5.	¿Se utilizaron controles estándares para evaluar el método utilizado?
Ítem 6.	¿La resistencia reportada fue primaria?
Ítem 7.	¿La resistencia reportada fue secundaria o posterior a un tratamiento previo?
Ítem 8.	¿Fueron reportadas las conclusiones hechas por el autor con los datos y/o análisis reportados en la revisión?

Una vez seleccionados los artículos que cumplieran los requisitos metodológicos de calidad, fueron ingresados al programa RevMan 5 para evaluar la eficacia de cada artículo, asignándole una puntuación en base a un formato previamente estandarizado y revisado por expertos, y con esto incluir en la revisión, solamente los artículos que cumplieran estrictamente con las características que los clasifican de alta calidad para el estudio.

RESULTADOS

Extracción de datos

La búsqueda de la literatura electrónica arrojó un total de 60 artículos de los cuales fueron sometidos a evaluación por parte de expertos. De estos, 53 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Se excluyeron los artículos en los cuales la metodología utilizada no era adecuada y no estaba descrita, en los que la resistencia no se describía claramente y en donde esta resistencia se reportaba en estudios que no correspondían a descriptivos. Posteriormente, el número de artículos incluidos para el análisis en el programa RevMan5 basado en su título, resumen, metodología y resultados fueron 53, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión señalados en la tabla 1. Sin embargo de estos 53 artículos, solamente 39 artículos cumplían con los estándares de calidad. Tabla 2 y 3



EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Como se muestra en la figura No 1, la calidad metodológica de los estudios evaluados estuvo en los rangos de calidad adecuada en la mayoría de los aspectos que se evaluaron: todos los artículos eran experimentales observacionales en los que se describía claramente la metodología de las pruebas utilizadas y el uso de controles estándares para evaluar la validez de las pruebas; 39 artículos reportaron la resistencia o los valores para calcular dicha resistencia; 5 artículos reportaron la mutación evaluada; 12 artículos reportaron una resistencia primaria y 2 reportaron resistencia secundaria; 15 artículos no describieron que tipo de resistencia evaluaron y todos los estudios reportaron las conclusiones hechas por los autores.

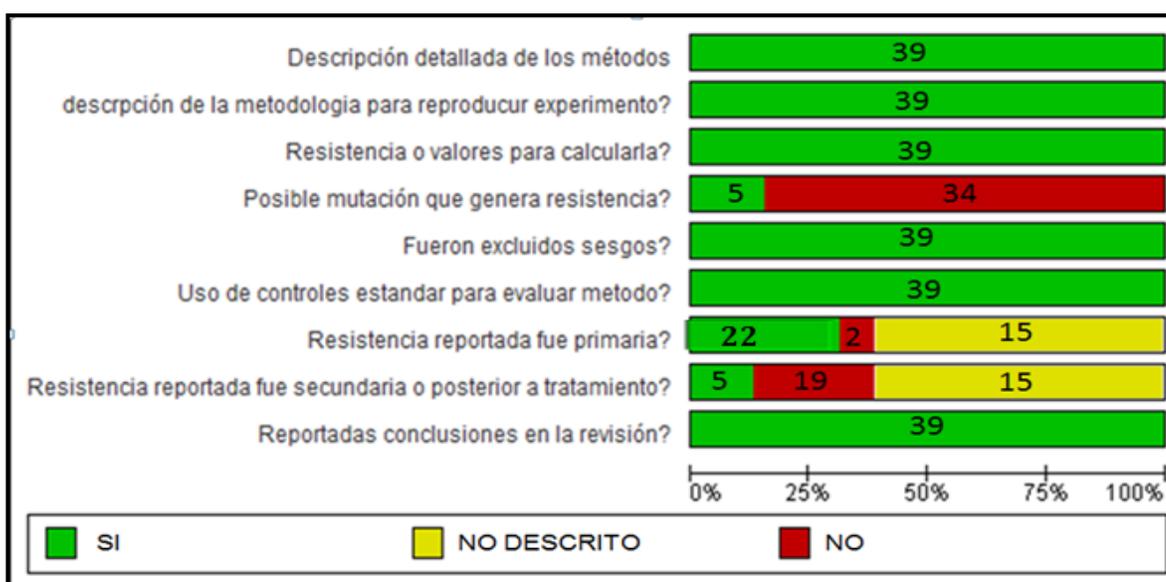


Figura 1. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de la literatura.

Frecuencia de resistencia de *Helicobacter pylori* frente a tetraciclina reportada en diferentes continentes:

CONTINENTE	Promedio de Resistencia Tetraciclina	Intevalo de confianza 95%
Norte America	0.72%	(0.2%-1%)
Sur America y Cento America	7.9%	(5%-10%)
Europa	2.26%	(2%-3%)
Asia	4.75%	(4%-7%)

Tabla No 1: Resistencia reportada de tetraciclina

AUTOR	Año	PAIS DE ORIGEN	Método usado	No Muestras	Tipo de Resistencia	Tet R No	Tet R (%)
NORTE AMERICA							
YihWu, J <i>et al</i>	2005	Atlanta	ADM	227	Primaria y secundaria	8	4%
Bruce, M <i>et al</i>	2006	Alaska	ADM	352	Primaria	0	0
Tveit, A <i>et al</i>	2011	Alaska	ADM	531	No reportada	0	0
Tasa de resistencia total de Norte América				1110		8	0,72%
SUR AMERICA Y CENTRO AMERICA							
Toledo, H <i>et al</i>	2010	Chile	ADM	41	Primaria	11	26.8%
Torres, L <i>et al</i>	2008	Cuba	PCR	28	No reportada	3	10.7%
Vallejos, C <i>et al</i>	2007	chile	ADM	41	Primaria	11	26.8%
Llanes, R <i>et al</i>	2010	Cuba	E-test	40	No reportada	0	0
Álvarez, A <i>et al</i>	2009	Colombia	E-test,	88	No reportada	0	0
Garcia, G <i>et al</i>	2010	Brasil	E-test	45	No reportada	0	0
Godoy, AP <i>et al</i>	2003	Brasil	ADM	155	No reportada	13	9%
Debets-Ossenkopp, Y <i>et al</i>	2003	Ecuador	E-test	42	No reportada	0	0
Tasa de resistencia total de Sur y Centro América				480		38	7.9%
ASIA							
Kim, J <i>et al</i>	2001	Corea	ADM	456	No reportada	24	5.3%
Sharara, A <i>et al</i>	2001	Líbano	E-test	54	secundaria	1	2%
Matsushima, M <i>et al</i>	2006	Japón	ADM	25	Secundaria	0	0
Khedmat, H <i>et al</i>	2007	Irán	E-test	69	No reportada	2	2.9%
Sun, Q <i>et al</i>	2010	Shanghai	ADM	293	Primaria	1	2.93%
Hwang, T <i>et al</i>	2010	Corea	ADM-PCR	222	Primaria	57	25.7%
Samra Z, <i>et al</i>	2002	Israel	E-test	138	No reportada	0	0
Liu, G <i>et al</i>	2011	Beijín	E-test	73	Primaria	0	0
Shokrzadeh, L <i>et al</i>	2011	Irán	ADM	42	Secundaria	2	5%
Farshad, S <i>et al</i>	2010	Irán	E-test	121	No reportada	4	3%

Gao, W <i>et al</i>	2010	Beijín	E-test	164	Primaria y secundaria	2	1.2%
Talebi Bezmin, A <i>et al</i>	2011	Irán	E-test	132	No reportada	4	9%
Ahmad, A <i>et al</i>	2011	Malasia	E-test	187	Primaria	0	0
Singh, V <i>et al</i>	2009	India	ADM	63	No reportada	0	0
Tasa de resistencia total de Asia				2039		97	4.75%
EUROPA							
Boyanova, L <i>et al</i>	2008	Bulgaria	ADM	ANT 592 NNT 73 AT 90	Primaria y secundaria	ANT 26 NNT 2 AT 12	ANT 4.4% NNT 2.7% AT 13.3%
Boyanova, L <i>et al</i>	2009	Bulgaria	ADM	ANT 744 NNT 103 AT 123	Primaria y secundaria	ANT 33 NNT 2 AT 13	ANT 4.4% NNT 1.9% AT 10.6%
Glocker, E <i>et al</i>	2005	Alemania	E-test	150	No reportada	8	12%
Cabrita, J <i>et al</i>	2000	Portugal	E-test	394	No reportada	0	0
Wolle, K <i>et al</i>	1998	Alemania	E-test	271	No reportada	0	0
Raymond, J <i>et al</i>	2010	Francia	E-test	530	No reportada	0	0
Kostamo, P <i>et al</i>	2011	Finlandia	E-test	505	Primaria	1	5%
Realdi, G <i>et al</i>	1999	Italia	E-test	206	Primaria	29	14%
Cuchi, E <i>et al</i>	2001	España	E-test	140	Primaria	1	0.7%
Debets-Ossenkopp, Y <i>et al</i>	1999	Netherlands	E-test	231	No reportada	0	0
Díaz Regañón, J <i>et al</i>	2006	Madrid	ADM	36	No reportada	0	0
Andrzejewska, E <i>et al</i>	2009	Polonia	E-test	142	No reportada	0	0
Wueppenhorst, N <i>et al.</i>	2009	Alemania	E-test	1118	Primaria y secundaria	1	<0.1%
Lawson, A <i>et al</i>	2005	Inglaterra	E-test	1006	No reportada	18	1.8%
Tasa de resistencia total de Europa				6454		146	2.26%
Tasa total de resistencia de <i>H. pylori</i> a tetraciclina mundial				10083		289	2.8%

ADM: Método Dilución en Agar **ANT:** Adultos No Trat. **NNT:** Niños No Trat. **ANT:** Adult No Trat.

TABLA No 2: Mutaciones asociadas a la resistencia de tetraciclina

AUTOR	Año	PAIS DE ORIGEN	Método usado	No Muestras	Tet R cepas	Tet R (%)	PROBABLE MUTACIÓN
NORTE AMERICA							
Yih Wu, J <i>et al</i>	2005	Atlanta	DNA (RAPD) ADM Sens. MIC ≤ 1mg/L	227	8	4%	Tipo de sustitución en el nucleótido (AGA 965-967) MIC ente 4-8µg/mL <u>A965G</u> 5 Aislamientos <u>A967C</u> 2 Aislamientos <u>A967T</u> 1 Aislamiento <u>A965T</u> 2 aislamiento Ningún cambio 2 Aislamientos
SUR AMERICA Y CENTRO AMERICA							
Toledo, H <i>et al</i>	2010	Chile	PCR-RFLP ADM Sens. MIC ≤ 1mg/L	41	11	26.8%	Mutación en 16S rRNA con un rango de MIC de 2mg/L <u>A928C</u> 1 Aislamiento <u>AG926-927 GT</u> 6 Aislamientos <u>AGA 926-928 GGC</u> 4 Aislamientos
Torres, L <i>et al</i>	2008	Cuba	ADM, PCR-RFLP Sens. MIC ≤ 1mg/L	28	3	10.7%	Mutación en 16S rRNA con un rango de MIC de 2mg/L <u>A926G</u> <u>A926T</u> <u>A928T</u>
EUROPA							
Wueppenhorst N <i>et al.</i>	2009	Alemania	RT-PCR E-test Sens. MIC ≤ 1mg/L	111 8	1	<0.1%	Mutación en el gen 16S rRNA <u>GA927-928TC</u>
Lawson, A <i>et al</i>	2005	Inglaterra	RT-PCR E-test Sens. MIC ≤ 4mg/L	100 6	3	0.2%	Mutación en el gen 16S rRNA <u>A926G</u> 2 Aislamientos MIC 4 mg/L

Figura No 2. Mutaciones más comunes y prevalencia de resistencia

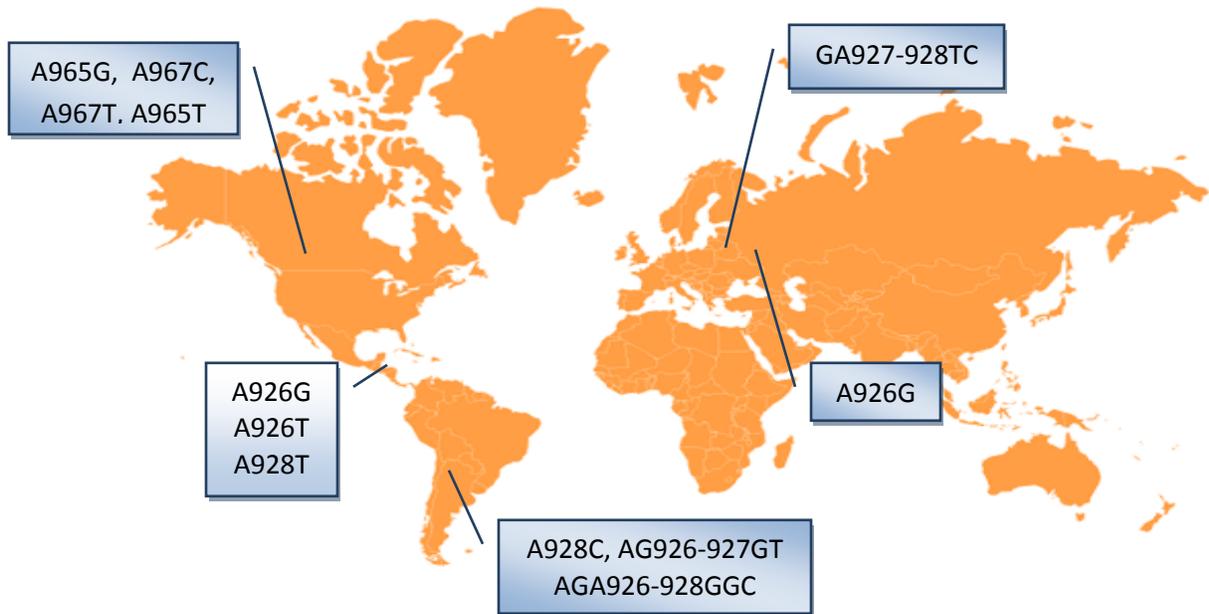


Figura No 3. Prevalencia de la resistencia mundial de *H. pylori* frente a tetraciclina.



TABLA No 3: Resistencia Mundial Primaria de tetraciclina

AUTOR	Año	PAIS DE ORIGEN	Método usado	No Muestras	Tipo de Resistencia	Tet R No	Tet R (%)
NORTE AMERICA							
<i>Bruce, M et al</i>	2006	Alaska	ADM	352	Primaria	0	0
<i>Toledo, H et al</i>	2010	Chile	ADM, PCR-RFLP	41	Primaria	11	26.8%
<i>Vallejos, C et al</i>	2007	chile	ADM	41	Primaria	11	26.8%
<i>Sun, Q et al</i>	2010	Shanghái	ADM	293	Primaria	1	2.93%
<i>Hwang, T et al</i>	2010	Corea	ADM-PCR	222	Primaria	57	25.7%
<i>Liu, G et al</i>	2011	Beijín	E-test	73	Primaria	0	0
<i>Ahmad, A et al</i>	2011	Malasia	E-test	187	Primaria	0	0
<i>Boyanova, L et al</i>	2008	Bulgaria	ADM	ANT 592 NNT 73	Primaria y secundaria	ANT 26 NNT 2	ANT 4.4% NNT 2.7%
<i>Boyanova, L et al</i>	2009	Bulgaria	ADM	ANT 744 NNT 103	Primaria y secundaria	ANT 33 NNT 2	ANT 4.4% NNT 1.9%
<i>Kostamo, P et al</i>	2011	Finlandia	E-test	505	Primaria	1	5%
<i>Realdi, G et al</i>	1999	Italia	E-test	206	Primaria	29	14%
<i>Cuchi, E et al</i>	2001	España	E-test	140	Primaria	1	0.7%
Tasa de resistencia Mundial primaria				3572		185	5.1% IC 95% (4%-6%)

TABLA No 4: Resistencia Secundaria Mundial de tetraciclina

AUTOR	Año	PAIS DE ORIGEN	Método usado	No Muestras	Tipo de Resistencia	Tet R No	Tet R (%)
<i>Sharara, A et al</i>	2001	Líbano	E-test	54	secundaria	1	2%
<i>Matsushima, M et al</i>	2006	Japón	ADM	25	Secundaria	0	0
<i>Shokrzadeh, L et al</i>	2011	Irán	ADM-PCR	42	Secundaria	2	5%
<i>Boyanova, L et al</i>	2008	Bulgaria	ADM	AT 90	Primaria y secundaria	12	AT 13.3%
<i>Boyanova, L et al</i>	2009	Bulgaria	ADM	AT 123	Primaria y secundaria	13	AT 10.6%
Tasa de resistencia Mundial secundaria				334		28	8.4% IC 95% (5%-11%).

DISCUSIÓN

La importancia de conocer la resistencia de los antibióticos, evita la falla terapéutica en la erradicación de las infecciones. La resistencia a tetraciclina es bastante baja en diferentes regiones por ejemplo en Alemania (Wueppenhorst, N et al, 2009), Portugal (Cabrita, J et al, 2000) y Francia (Raymond, J et al, 2010), sin embargo en otras regiones como en Chile se encuentran tasas altísimas de resistencia a este antibiótico (Toledo, H et al, 2010), el uso previo de los antibióticos es una de las causas que genera una resistencia mayor. Tetraciclina se usa para terapia y profilaxis en humanos en enfermedades respiratorias, intestinales, genitales entre otras. (Chopra I, et al, 2001), Debido a que *H. pylori* puede permanecer por largos periodos de tiempo en la mucosa gástrica, puede desarrollar mecanismos de resistencia a este antibiótico. Sin embargo el esquema al que pertenece tetraciclina tiene mayor sensibilidad que el esquema de primera línea que tiene tasas de resistencias del 15-20% (Raymond J, et al, 2010).

La resistencia que se revisó en este trabajo mostro a Sur América y centro América con mayor prevalencia en el mundo con 8% de resistencia, seguido por Asia con 5%, Europa 2% y Norte América con el 1%, siendo importante conocer estas frecuencias de resistencias para evitar que se presente falla terapéutica en la administración del esquema al que tetraciclina hace parte.

Las mutaciones asociadas a la resistencia de *H. pylori* se muestran en la tabla No 2, en todos los artículos se secuencio un fragmento del gen 16S rRNA, donde se evidencia cambios en las secuencias nucleotídicas. Mutaciones en las cepas susceptibles a este antibiótico en un solo nucleótido se asocian con bajos niveles de MIC (1 o 2 mg/L Vs \geq 4mg/L) (Yih Wu J, et al. 2005). También se evidencio que una sustitución simple del nucleótido A965C o A965T y A967C o A967T, también fueron asociadas a la reducción del sitio de unión de tetraciclina en la subunidad 30S ribosomal. (Yih Wu J, et al. 2005).

En los estudios consultados, describen que altos niveles de resistencia a tetraciclina están relacionados con una sustitución completa de la tripleta AGA926-928TTC, induciendo valores de MIC de hasta 64 mg/L y sustituciones dobles con valores de MIC de hasta 8mg/L, las sustituciones simples de un solo nucleótido presentan valores menores o iguales a 4mg/L de MIC relacionadas con bajas resistencias en la misma región como se mencionó anteriormente. (Toledo, et al, 2010) (Torres, et al, 2008). Sin embargo en los experimentos de mutaciones, ninguna cepa mostro la mutación de la tripleta completa.

En los estudios realizados para determinar las mutaciones relacionadas con la resistencia de tetraciclina, tomaron como referencia valores de resistencia con un MIC >1 mg/L, para determinar la resistencias en bajas concentraciones de MIC, sin embargo en la literatura consultada los rangos son: para resistencia \geq 4 mg/L y para sensibilidad 0.25- 2 mg/L. (De Francesco, 2011).

En las tablas 3 y 4 se clasificaron los artículos que informaban el tipo de resistencia que habían evaluado y a partir de estos se realizó la tasa de resistencia primaria a tetraciclina y la tasa de resistencia secundaria a tetraciclina con valores de 5.1% y 8.4% respectivamente. Demostrando que efectivamente una de las razones de resistencia a tetraciclina está asociada con tratamiento previo con este antibiótico, generando que *H. pylori* presente mutaciones de resistencia a tetraciclina. Sin embargo la mayoría de artículos consultados no describían si esta resistencia era primaria o secundaria ya que los pacientes entrevistados no recuerdan que antibióticos han tomado previamente o tampoco se puede determinar si este fue prescrito para otro tipo de infección, la falta de este tipo de información impide que la investigación acerca de mutaciones post tratamiento se pueda explicar ampliamente.

A pesar que *H. pylori* presenta mutaciones que genera resistencia, estas resistencias no tienen una prevalencia alta y dependen del sitio geográfico específico.

CONCLUSIONES

- Se evidenció una prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori* con tasas de prevalencia de 1% para Norte América, 8% para Centro y Sur América; 5% para Asia y 2% para Europa.
- Se evidencio que la tasa de resistencia a tetraciclina es mayor cuando es un esquema de segundo tratamiento.
- Las mutaciones más reportadas fueron A926G y A926T y solo se encontró una mutación en la triplete completa AGA926-928GGC.
- En ningún aislamiento en la revisión se encontró la mutación responsable de alta resistencia AGA926-928TTC.

RECOMENDACIONES

- ◆ Es importante que las decisiones clínicas se tomen a partir de revisiones sistemáticas.
- ◆ Se deben realizar más estudios de prevalencia de resistencia a tetraciclina.
- ◆ En el momento de presentarse un segundo fracaso en el tratamiento de erradicación de *H. pylori*, debe realizarse una prueba de susceptibilidad antimicrobiana.
- ◆ Es importante que los pacientes que reciban algún esquema de erradicación de *H. pylori*, siempre se les realice un seguimiento de éxito terapéutico, para comprobar la erradicación de la infección

REFERENCIAS

1. Adalucy Álvarez A, Moncayo JI, Santacruz JJ, Corredor LF, Reinoso E, Martínez JW, Beltrán L Resistencia a metronidazol y claritromicina en aislamientos de *Helicobacter pylori* de pacientes dispépticos en Colombia. Rev Méd Chile 2009; 137: 1309-1314.
2. Ahmad N, Zakaria WR and Mohamed R. Analysis of antibiotic susceptibility patterns of *Helicobacter pylori* isolates from Malaysia. *Helicobacter* 2011; 16: 47–51
3. Al-Qurashi AR, El-Morsy F, Al-Quorain AA. Evolution of metronidazole and tetracycline susceptibility pattern in *Helicobacter pylori* at a hospital in Saudi Arabia. *International Journal of Antimicrobial Agents* (2001) 17 233–236
4. Andrzejewska E, Szkaradkiewicz A, Karpinski T. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* clinical Strains in the last 10 Years. *Polish Journal of Microbiology*. 2009; 58, 4, 301-305.
5. Anoushiravani M, Falsafi T, Niknam V. Proton motive force-dependent efflux of tetracycline in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Journal of Medical Microbiology* 2009 58, 1309–1313.
6. Asaka M, Kato M, Graham D. Prevention of Gastric Cancer by *Helicobacter pylori* Eradication. *Internal Medicine*. 2010, 633-636.
7. Ávila JM, Rey M, Mercado MM, Villamizar OR, Otero W, Trespalacios A. Comparación de las pruebas de dilución en Agar y PCR para determinación de susceptibilidad antimicrobiana de *Helicobacter pylori*. Revisión sistemática de la literatura. *Rev. Colombiana de Gastroenterología* 2009, 116-127.
8. Beltrán OA. Revisión sistemática de la literatura. *Rev. Colombiana de Gastroenterología* 2005, 20 (1): 60-69.
9. Boyanova L, Gergovaa G, Nikolovb R, Davidkovc L, Kamburovd V, Jeleve C, Mitova. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. (2008) 60; 409–415
10. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic S, Goral V, Kupcinskis L, Kantarceken B, Aydin A, Archimandritis, Vcev A, Ivanova K, Marina M, Mitov I, Petrov P, Ozden A y Popova M. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 388–396
11. Boyanova L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *Journal of Medical Microbiology* (2009), 58, 930–935
12. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health*. 2000, Vol. 22, No 2.
13. Bruce MG, Bruden DL, McMahon BJ, Hennessy TW, Reasonover A, Morris J, Hurlburt DA, Peters H, Sacco F, Martinez P, Swenson M, Berg DE, Parks D y Parkinson AJ. Alaska Sentinel Surveillance for Antimicrobial Resistance in

- Helicobacter pylori* Isolates from Alaska Native Persons, 1999–2003. *Helicobacter*. 2006 11: 581–588.
14. Cabrita J, Oleastro M, Matos R, Manhente A, Cabral J, Barros R, Lopes A.I, Ramalho P, Neves B.C, y Guerreiro A.S. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). *Journal Antimicrobial Chemotherapy* (2000) 46; 1029-1031.
 15. Chopra I y Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action: Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2001, p 232-260.
 16. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J Gastroenterol* 2011 September 21; 17(35): 3971-3975.
 17. Cuchí E, Forné M, Quintana S, Lite J y Garau J. Evolución de la sensibilidad de 235 cepas de *Helicobacter pylori* entre 1995 y 1998 e impacto del tratamiento antibiótico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(4):157-60
 18. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* Antibiotic Resistance: a Systematic Review. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2010 Vol.19 No 4, 409-414
 19. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Ierardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011 June 15; 2(3): 35-41
 20. Debets-Ossenkopp Y, Herscheid AJ, Raymond G. J, Kuipers EJ, Kusters JG y Vandembroucke-Grauls C. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands J. *Antimicrob. Chemother.* (1999) 43(4): 511-515
 21. Debets-Ossenkopp Y, Reyes G, Mulder J, Stegge BM, Peters J, Savelkoul PHM, Tanca J, Peña S, Vandembroucke-Grauls C. Characteristics of clinical *Helicobacter pylori* strains from Ecuador. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 51, 141–145
 22. Díaz-Regañón J, Alarcón T, Domingo D y López-Brea M. Sensibilidad de 36 aislamientos de *Helicobacter pylori* a cuatro antibióticos de primera línea y características de virulencia. *Rev Esp Quimioterap*, 2006; Vol.19 (Nº 1): 34-38
 23. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720–41.
 24. Fallahi GH, Maleknejad S. *Helicobacter pylori* culture and antimicrobial resistance in Iran. *Indian Journal of pediatrics*, 2007: 74, 127-130
 25. Farshad S Alborzi A Japoni A Ranjbar R, Asl KH, Badiie P, Shahidi MA, Hosseini M. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients in Shiraz, Southern Iran. *World J Gastroenterol* 2010; 16(45): 5746-5751.
 26. Gao W, Cheng H, Hu F, Li J, Wang L, Yang G, Xu L y Zheng X. The Evolution of *Helicobacter pylori* Antibiotics Resistance over 10 Years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010; 15: 460–466

27. Garcia GT, Aranda KRS, Goncalves MEP, Cardoso SR, Iriya K, Silva NP, Scaletsky ISA. High Prevalence of Clarithromycin Resistance and *cagA*, *vacA*, *iceA2*, and *babA2* Genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian Children. *Journal of clinical microbiology*. 2010, p. 4266–4268.
28. Gerrits MM, Berning M, Van Vliet AHM, Kuipers EJ, Kusters JG. Effects of 16S rRNA Gene Mutations on Tetracycline Resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003, p. 2984–2986
29. Gerrits MM, de Zoete MR, Arents NL, Kuipers EJ, Kusters JG. 16S rRNA mutation-mediated tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:2996–3000.
30. Glocker E., Berning, M., Gerrits, M., Kusters, J. Real-time PCR screening for 16S rRNA mutations associated with resistance to tetracycline in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49, 3166–3170.
31. Godoy AP, Lima M, Borges YH, Vitiello L, Bueno MC, Mendonça S, y Pedrazzoli Jr J. Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *BMC Gastroenterology* 2003, 3:20
32. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, Hwan Lee B, Nam RH, Park JH, Kyoung Lee M, Park YS, Lee DH, Jung HC, y Song IS. Change in Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains and the Effect of A2143G Point Mutation of 23S rRNA on the Eradication of *H. pylori* in a Single Center of Korea. *J Clin Gastroenterol* 2010;00:000–000
33. Jones KR, Cha JH, y D. Merrell S. Who's Winning the War? Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*. *Curr Drug ther*. 2008 1; 3(3): 190–203.
34. Khan R, Nahar S, Mukhopadhyay A, Berg D, Ahmad MM, Okamoto K, Nair GB, y Rahman M. Isolation of tetracycline-resistant clinical *Helicobacter pylori* without mutations in 16S rRNA gene in Bangladesh. *Microbiol Immunol* 2008; 52: 508–511.
35. Khedmat H, Amini M, Jafari AM, Afshar FN, Soltanpoor MJ, Fallahian F, Izadi M, y Hosseini MS. In vitro susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to metronidazole, amoxicillin, tetracycline, and ciprofloxacin in Iran. *Research Journal of Microbiology* 2007; 2:12 947-953.
36. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY, Kwon DH. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2001; **47**: 459-461
37. Kostamo P, Veijola L, Oksanen A, Sarna S, Rautelin H. Recent trends in primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Finland. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011; 37 22–25
38. Kwon D, kim J, Lee M, Yamaoka Y, Kato M, Osato M.S, El-Zaatari F. A. K, And Graham D. Isolation and Characterization of Tetracycline-Resistant Clinical Isolates of *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, Nov. 2000, p. 3203–3205

39. Latorre R, Gallo G. *Helicobacter pylori*: su importancia practica en la gastroenterología. Rev. Med. Clin. Condes - 2008; 19(4) 323 – 329.
40. Lawson AJ, Elviss NC y Owen RJ. Real-time PCR detection and frequency of 16S rDNA mutations associated with resistance and reduced susceptibility to tetracycline in *Helicobacter pylori* from England and Wales. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 56, 282–286
41. Li Y, Dannelly HK. Inactivation of the putative tetracycline resistance gene HP1165 in *Helicobacter pylori* led to loss of inducible tetracycline resistance. Arch Microbiol (2006) 185: 255–262.
42. Liu ZQ, Zheng PY, Yang PC. Efflux pump gene hefA of *Helicobacter pylori* plays an important role in multidrug resistance. World J Gastroenterol 2008; 14(33): 5217-5222.
43. Liu G, Xu X, He L, Ding Z, Gu Y, Zhang J, y Zhou L. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Isolated from Beijing Children. *Helicobacter* 2011, 16: 356–362.
44. Llanes R, Soria C, Nagashima S, Kobayashi N, Gala A, Guzmán D, Feliciano O, Valdés L, Gutiérrez O, Fernández H, Llop A, y Wada A. Phenotypic and Genetic Characterization of Antimicrobial Profiles of *Helicobacter pylori* Strains in Cuba. J Health Popul Nutr 2010; 28(2):124-129
45. Loivukene K, H.-I. Maaros H-I, Kolk H, Kull I, Labotkin K y Mikelsaar M. Prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia during 1995–2000 in comparison to the consumption of antibiotics used in treatment regimens. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 598–603.
46. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007, 56: 772-781.
47. Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, Deguchi R, Masui A, Takagi A, Shirai T, Muraoka H, Kobayashi I, y Mine T. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against *Helicobacter pylori* Infection. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006 21; 232–236
48. Mera, R., E. T. Fontham, L. E. Bravo, J. C. Bravo, M. B. Piazuelo, M. C. Camargo, and P. Correa. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. Gut. 2005, 54:1536–1540
49. Megraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdorffer E, O'morain C, Spiller R. Antimicrobial Susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. Antimicrob Agents Chemother 1999, 43: 2747-52.
50. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cáncer. Anuario estadístico 2009. República de Colombia 2011.

51. Nonaka L, Connell S. R, Taylor D. 16S rRNA Mutations That Confer Tetracycline Resistance in *Helicobacter pylori* Decrease Drug Binding in *Escherichia coli* Ribosomes. *Journal of Bacteriology*, June 2005, P. 3708–3712
52. O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2009, 14: 46–51.
53. Parsonnet J. What is the *Helicobacter pylori* global reinfection rate? *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (Suppl B):46B–48B.
54. Perez-Perez G, Rothenbacher D y Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection, HELICOBACTER. 2004: 9 (Suppl. 1), 1–6.
55. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Buruoca C. High Level of Antimicrobial Resistance in French *Helicobacter pylori* Isolates. *Helicobacter* 2010; 15: 21–27.
56. Realdi G, Maria P. Dore MP, Piana A, Atzei A, Carta M, Cugia L, Manca A, Are BM, Massarelli G, Mura I, Maida A, y Graham DY. Pretreatment Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Infection: Results of Three Randomized Controlled Studies. HELICOBACTER. 1999, vol 2. 4.
57. Rey M, Avila JM, Trespalacios AA, Villamizar OR, Otero W, Mercado MM. Sensibilidad y especificidad de E-test para la determinación de susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Helicobacter Pylori*. 2009, 229-236.
58. Ribeiro ML, Gerrits MM, Benvenuto YHB, Berning M, Godoy A, Kuipers EJ, Mendonca S, Vliet A, Pedrazzoli J Jr, Kusters JG. Detection of high-level tetracycline resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori* using PCR-RFLP. *Immunology and Medical Microbiology* (2004): 40 57-61
59. Ricci V, Romano M, Boquet P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. *World Journal Of gastroenterology* 2011; 17(11).
60. Samra Z, Shmueli H, Niv Y, Dinari G, Passaro DJ, Geler A, Gal E, Fishman M, Bachor J, y Yahav J. Resistance of *Helicobacter pylori* Isolated in Israel To metronidazole, Clarithromycin, tetracycline, amoxicillin, and cefixime. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002: 49, 1023-1026.
61. Sánchez-Zauco N, Giono-Cerezo S, D en C, Maldonado- Bernal C, D en C. receptores tipo Toll, patogénesis y respuesta inmune a *Helicobacter pylori*. *Salud Publica Mex* 2010;52 :447-454.
62. Sharara A, Chedid M, Araj GF, Barada KA, Mourad FH. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin and tetracycline in Lebanon. *International Journal of Antimicrobial Agents* (2002) 19; 155–158
63. Shokrzadeh L, Jafari F, Dabiri H, Baghaei K, Zojaji H, Alizadeh AH, Mehdi Aslani M, Zali MR. Antibiotic susceptibility profile of *Helicobacter pylori* isolated from the dyspepsia patients in Theran, Iran. *The Saudi Journal of Gastroenterology*. 2011; 17: 4. 261-264.
64. Selgrad M, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology* 2011, 27:565–570.

65. Selgrad M, Bornschein J, Rokkas T y Malfertheiner P. Clinical Aspects of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* – Screening, Prevention, and Treatment. *Helicobacter* 2010; 15: 40–45.
66. Siavoshi F, Saniee P, Latifi-Navid S, Massarrat S, Sheykholeslami A. Increase in Resistance Rates of *H.pylori* Isolates to Metronidazole and Tetracycline-comparison of Three 3-Year Studies. *Archives of Iranian Medicine*, 2010 Volume 13-3.
67. Singh V, Mishra S, Maurya P, Rao G, Jain AK, Dixit VK, Gulati AK y Nath G. Drug resistance pattern and clonality in *H. pylori* strains. *J Infect Developing Countries* 2009; 3(2):130-136
68. Talebi Bezmin A, Mobarez AM, Taghvaei T y Wolfram L. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Mazandaran, North of Iran. *Helicobacter* . 2010; 15: 505–509
69. Toledo H, y López -Solís R. Tetracycline resistance in Chilean clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 470–473.
70. Torres L, Rodríguez E, Hernández M, Moreno A, Roblejo Y, Samada M, Cansino J, Melián K, Alonso J, Martínez M, Fando R, Bermúdez L, Rodríguez B. Eventos moleculares que tributan a la resistencia a tetraciclina en *Helicobacter pylori*, su detección en aislados clínicos cubanos. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 2008. Vol. 39, No. 2,.
71. Trieber C, Taylo D. Mutations in the 16S rRNA Genes of *Helicobacter pylori* Mediate Resistance to Tetracycline. *Journal of Bacteriology*, 2002, p. 2131–2140.
72. Tveit AH, Bruce MG, Bruden DL, Morris J, Reasonover A, Hurlburt DA, Hennessy TW, y McMahon B. Alaska Sentinel Surveillance Study of *Helicobacter pylori* Isolates from Alaska Native Persons from 2000 to 2008. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Oct. 2011, p. 3638–3643
73. Vallejos C, Garrido L, Cáceres D, Madrid AM, Defilippi C, Defilippi C, Toledo H. Prevalencia de la resistencia a metronidazol, claritromicina y tetraciclina en *Helicobacter pylori* aislado de pacientes de la Región Metropolitana. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 287-93
74. Venkateshwari A, Krishnaveni D, Venugopal S, Shashikumar P, Vidyasagar A, Jyothy A. *Helicobacter pylori* infection in relation to gastric cancer progression. 2011; *Indian J Cancer*.
75. Weeks, D. L., S. Eskandari, D. R. Scott, and G. Sachs.. A H₂-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000, 287:482–485.
76. Wolle K, Nilius M, Leodolter A, Müller W.A, Malfertheiner P, König W. Prevalence of *Helicobacter pylori* Resistance to Several Antimicrobial Agents in a Region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1998) 17 :519–521
77. Wroblewski LE, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clinical Microbiology Reviews*, Oct. 2010, p. 713–739

78. Wueppenhorst N, Stueger H, Kist M and Glocker E. Identification and molecular characterization of triple- and quadruple-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63, 648–653
79. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(11): 629–641.
80. Yih Wu J, Kim JJ, Reddy R, Wang WM, Graham DY, Kwon DH. Tetracycline-Resistant Clinical *Helicobacter pylori* Isolates with and without Mutations in 16S rRNA-Encoding Genes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005, p. 578–583