



Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina y Cirugía

FRECUENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RESISTENCIA A LA CLARITROMICINA, AMOXICILINA, METRONIDAZOL, LEVOFLOXACINA Y AZITROMICINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL CENTRO DE ESPECIALIDADES: GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y ENDOSCOPIA EN CUENCA-ECUADOR EN EL PERÍODO DICIEMBRE 2020-MAYO 2021.

Proyecto de investigación previo a la obtención de título de Médico

Autores:

Juan Daniel Pesántez Araujo

CI: 0106815723

Correo electrónico: juanpesantez9@gmail.com

Diego Enrique Tobar Lima

CI: 0106041833

Correo electrónico: tobar9fg2@yahoo.es

Director:

Dr. Esteban Horacio González Domínguez. PhD

C I. 0301120929

Cuenca, Ecuador

29 de septiembre de 2021



RESUMEN

ANTECEDENTES: El *H. pylori* es una infección bacteriana de alta prevalencia en países en vías de desarrollo, sin embargo, el tratamiento habitual presenta tasas de falla importante. Se cree que el principal motivo de esta problemática es la resistencia a antibióticos, misma que ha venido aumentando de manera considerable en diferentes partes del mundo.

OBJETIVO: Identificar la frecuencia y factores de riesgo para la de resistencia a la claritromicina, amoxicilina, azitromicina, metronidazol, levofloxacina en pacientes con infección por *H. pylori* en el Centro de Especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia durante el periodo Diciembre 2020-Mayo de 2021.

MÉTODOS: Estudio descriptivo prospectivo que incluyó a 157 pacientes estudiados endoscópicamente, a quienes se les tomaron biopsias que fueron cultivadas para obtener las tasas de resistencia a distintos antibióticos. Se recolectó información general, sociodemográfica y de servicios públicos. Los datos fueron presentados en tablas, con frecuencias relativas y porcentajes.

RESULTADOS: La frecuencia de infección por *H. pylori* fue de 31,2% según el test de urea y de 12,7% por cultivo de 48 horas. El menor porcentaje de resistencia se observó en la levofloxacina (0%), seguido de la azitromicina con 16,7%; claritromicina 21,1%; amoxicilina 25 26,3%; amoxicilina 31,6% y con mayor porcentaje de resistencia, el metronidazol con 63,2%. La resistencia al metronidazol y a la amoxicilina 25 solo se asoció significativamente con la edad de los pacientes, siendo mayor en aquellos con edades superiores a los 60 años.

CONCLUSIONES: El metronidazol tuvo alta tasa de resistencia en la muestra, mientras que la levofloxacina presentó una sensibilidad del 100%. La resistencia al metronidazol y a la claritromicina se asoció con la longevidad del paciente.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*. Resistencia. Esquema antibiótico.



ABSTRACT

BACKGROUND: *H. pylori* is a bacterial infection of high prevalence in developing countries, however, the usual treatment presents significant failure rates. It is believed that the main reason for this problem is resistance to antibiotics, which has been increasing considerably in different parts of the world.

OBJECTIVE: To identify the frequency and risk factors for resistance to clarithromycin, amoxicillin, azithromycin, metronidazole and levofloxacin in patients with *H. pylori* infection at the Specialty Center: Gastroenterology, hepatology and endoscopy during the period December 2020-May 2021.

METHODS: A prospective descriptive study that included 157 patients studied endoscopically, of whom biopsies were taken and cultured to obtain resistance rates to different antibiotics. General, sociodemographic and public service information was collected. Data were presented in tables, with relative frequencies and percentages.

RESULTS: The frequency of infection by *H. pylori* was 31.2% according to the urea test and 12.7% per culture of 48 hours. The lowest percentage of resistance was observed in levofloxacin (0%), followed by azithromycin with 16.7%; clarithromycin 21.1%; amoxicillin 25 26.3%; amoxicillin 31.6% and with a higher percentage of resistance, metronidazole with 63.2%. Resistance to metronidazole and amoxicillin 25 was only significantly associated with the age of patients, being higher in those over 60 years of age.

CONCLUSIONS: Metronidazole had a high rate of resistance in the studied population, while levofloxacin presented a sensitivity of 100%. Resistance to metronidazole and clarithromycin was associated with patient longevity.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*. Resistance. Antibiotic scheme.



INDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
INDICE.....	4
AGRADECIMIENTO	10
DEDICATORIA	11
CAPITULO I	12
INTRODUCCIÓN.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	14
CAPITULO II.....	16
FUNDAMENTO TEÓRICO	16
HISTORIA.....	16
DESCRIPCIÓN	16
EPIDEMIOLOGÍA	17
PATOGENIA.....	19
PRESENTACIÓN CLÍNICA	20
DIAGNÓSTICO	21
TRATAMIENTO.....	23
TERAPIA TRIPLE ESTÁNDAR.....	23
TERAPIA SECUENCIAL.....	24
TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO	24
RESISTENCIA	24
FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA	26
ESTADO DEL ARTE.....	28
CAPITULO III.....	31
OBJETIVO GENERAL.....	31
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
CAPÍTULO IV.....	32
DISEÑO METODOLÓGICO.....	32
Diseño general del estudio	32
Tipo de diseño de estudio.....	32



Área de investigación.....	32
Universo del estudio	32
Criterios de inclusión y exclusión.....	32
Criterios de inclusión	32
Criterios de exclusión	32
VARIABLES	33
Operacionalización de variables: Ver anexo 1.....	33
Método, técnicas e instrumentos.....	33
Método:.....	33
Técnica:.....	33
Instrumentos:.....	33
Procedimientos.....	34
Plan de tabulación y análisis	35
Consideraciones éticas	35
Recursos y materiales humanos	36
Cronograma (Anexo 1)	37
CAPITULO V.....	38
RESULTADOS.....	38
CAPITULO VI.....	43
DISCUSIÓN	43
CAPÍTULO VII	47
CONCLUSIONES	47
RECOMENDACIONES	47
CAPITULO VIII.....	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
CAPITULO IX.....	57
ANEXOS	57



**Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio
institucional**

Juan Daniel Pesántez Araujo en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación " FRECUENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RESISTENCIA A LA CLARITROMICINA, AMOXICILINA, METRONIDAZOL, LEVOFLOXACINA Y AZITROMICINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL CENTRO DE ESPECIALIDADES: GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y ENDOSCOPIA EN CUENCA-ECUADOR EN EL PERÍODO DICIEMBRE 2020 - MAYO 2021", reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de septiembre del 2021

Juan Daniel Pesántez Araujo

CI: 0106815723



Cláusula de Propiedad Intelectual

Juan Daniel Pesántez Araujo autor del proyecto de investigación " FRECUENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RESISTENCIA A LA CLARITROMICINA, AMOXICILINA, METRONIDAZOL, LEVOFLOXACINA Y AZITROMICINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL CENTRO DE ESPECIALIDADES: GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y ENDOSCOPIA EN CUENCA-ECUADOR EN EL PERÍODO DICIEMBRE 2020 - MAYO 2021", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 29 de septiembre del 2021.

Juan Daniel Pesántez Araujo

CI: 0106815723



**Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio
institucional**

Diego Enrique Tobar Lima en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación " FRECUENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RESISTENCIA A LA CLARITROMICINA, AMOXICILINA, METRONIDAZOL, LEVOFLOXACINA Y AZITROMICINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL CENTRO DE ESPECIALIDADES: GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y ENDOSCOPIA EN CUENCA-ECUADOR EN EL PERÍODO DICIEMBRE 2020 - MAYO 2021", reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de septiembre del 2021

Diego Enrique Tobar Lima

CI: 0106041833



Cláusula de Propiedad Intelectual

Diego Enrique Tobar Lima autor del proyecto de investigación " FRECUENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RESISTENCIA A LA CLARITROMICINA, AMOXICILINA, METRONIDAZOL, LEVOFLOXACINA Y AZITROMICINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL CENTRO DE ESPECIALIDADES: GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y ENDOSCOPIA EN CUENCA-ECUADOR EN EL PERÍODO DICIEMBRE 2020 - MAYO 2021", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 29 de septiembre del 2021.

Diego Enrique Tobar Lima

CI: 0106041833



AGRADECIMIENTO

Agradezco al doctor Esteban Gonzales y a la doctora Sonia Domínguez por su dirección y valioso apoyo durante la realización de este proyecto, debido a que sin su participación no hubiese sido posible la ejecución de esta investigación. De igual manera a todo el personal del laboratorio de microbiología “Sonia Dominguez” por el aporte y colaboración profesional. y de la misma a todas las personas involucradas a lo largo de este proceso investigativo.

Juan Daniel Pesántez Araujo

Agradezco a mi familia por ser el apoyo incondicional durante todo el recorrido de mi carrera profesional para mi formación como médico, un agradecimiento profundo a la doctora Sonia Domínguez y a mi tutor el doctor Esteban González por haber aceptado formar parte de este proyecto de investigación, por su dedicación, apoyo y tiempo empleado en la realización del mismo y a todo el personal del "Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia" y del laboratorio "Sonia Domínguez" por abrirme las puertas para la utilización del espacio e instrumentos necesarios para realizar el proyecto y por el constante apoyo en la realización de la investigación.

Diego Enrique Tobar Lima



DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres y a toda mi familia, que me han apoyado a lo largo no solo de esta investigación, sino de mi carrera y mi vida.

A la Universidad de Cuenca por abrirme las puertas e iniciarme en el largo pero hermoso viaje que es la Medicina.

A los docentes que a lo largo del proceso de formación académica han dejado una huella en mi persona, misma que será la marca de mi compromiso con la gente a la que pueda servir.

A todos los compañeros y amigos que a lo largo de esta carrera han generado en mi un espíritu de compañerismo y trabajo en equipo que mantendré durante el resto de mi vida.

Juan Daniel Pesántez Araujo

Dedico este trabajo de investigación a mis padres quienes han sido el pilar fundamental en mi vida para que poco a poco alcance mis objetivos, han sido mi apoyo en todos estos 6 años de carrera que bajo su protección y cuidado he podido salir adelante, a mis abuelos quien me han brindado su apoyo incondicional y me han guiado por el mejor camino para que pueda salir adelante y progresar.

A la Universidad de Cuenca por haberme dado la oportunidad de cursar mis estudios en tan reconocida universidad a nivel nacional e internacional y permitirme llegar a ser un profesional.

Diego Enrique Tobar Lima



CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La presente investigación pretende realizar un análisis de la frecuencia de resistencia antibiótica en pacientes con infección por *Helicobacter Pylori* en el Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia.

El *Helicobacter Pylori* se asocia a un diverso espectro de patología gastrointestinal, desde dispepsia como síntoma aislado, lesiones consideradas pre-neoplásicas como metaplasia y displasia, hasta neoplasias de diferente estirpe celular. A esto se le suma la alta prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori* en personas adultas en países en vías de desarrollo, como es el caso de nuestro país Ecuador, además de una amenaza creciente de resistencia a antibióticos en su tratamiento. Reconocida esta situación, adicional a la falta de estudios con cultivo y antibiograma, que es el método estándar de oro para el estudio de la resistencia bacteriana en nuestro medio y el equívoco de extrapolar estudios extranjeros, con una población diferente en desarrollo y sensibilidad antibiótica, nace la idea, importancia y relevancia del presente estudio, por lo cual nos planteamos este desafío, que de ser realizado con éxito sin duda será un buen aporte para dirigir un mejor esquema antibiótico en nuestro medio con mayor posibilidad de éxito en la erradicación antibiótica.

Para conseguir este objetivo se plantea utilizar muestras previamente obtenidas de antro y cuerpo gástrico obtenidas mediante endoscopia en el Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia, durante el periodo Diciembre 2020 - Mayo 2021. Estas muestras serán cultivadas en un medio selectivo para *Helicobacter Pylori* y posteriormente serán sometidas al método de Kirby Bauer para determinar su sensibilidad frente a antibióticos específicos, con el propósito de identificar la eficacia de los antibióticos más comúnmente usados en el tratamiento de esta infección, y de esta manera orientar a un tratamiento más efectivo en nuestro medio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El *Helicobacter Pylori* es una bacteria microaerofílica, Gram negativa, con forma espiral o helicoidal, transmitida de humano a humano ya sea oral-fecal, oral-oral y gastro-oral, mediante los alimentos y el agua contaminada; y, está asociada etiológicamente a la presencia de gastritis



crónica activa en sujetos colonizados, misma que puede evolucionar a úlcera péptica, gastritis atrófica, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT, por lo que se debe diagnosticar y tratar la infección tempranamente (1).

Estudios de prevalencia han demostrado que la presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes adultos en países en vía de desarrollo se aproxima al 70% (2). Mientras que a nivel de Latinoamérica se estima en el 60% (3). La resistencia a los antibióticos del *Helicobacter Pylori* al igual que su prevalencia varía ampliamente dependiendo de la región geográfica, como por ejemplo el caso de la resistencia de la claritromicina que en Brasil alcanza el 23.2%, en Alemania el 28.2%, en Irlanda 7.3% mientras que en Malasia llega apenas al 0% (4). A nivel de Quito-Ecuador se han encontrado tasas de resistencia para metronidazol (63%), claritromicina (66%), amoxicilina (43%) y tetraciclina (36%) (2).

En la actualidad varios tipos de esquema terapéuticos han sido propuestos y estudiados (3). La terapia de antibióticos asociada a un inhibidor de bomba de protones produce una tasa de efectividad del 80%, sin embargo, existe una tasa alta de fallo del tratamiento, producida principalmente por resistencia a antibióticos (2).

Como expuesto con sustento científico, planteamos la problemática fundamentándonos en:

- Que nuestra región al ser considerada en vías de desarrollo somos particularmente susceptibles a la infección por *Helicobacter Pylori*,
- Que existen considerables variabilidades en el éxito en el tratamiento con la finalidad de erradicar el *Helicobacter Pylori* de acuerdo con el país y población estudiada.
- Reconocemos que la literatura actualizada que la sensibilidad a los antibióticos es el pilar fundamental del éxito del tratamiento y que esta varía importantemente de acuerdo a la región y características demográficas,
- El riesgo de fracaso del tratamiento al extrapolar esquemas antibióticos estudiados en otros países con características diferentes a las nuestras.
- Que reconocemos la ausencia de estudios científicos en nuestro medio con el estándar de oro que es el cultivo con antibiograma.



Tomando lo anterior en cuenta el presente estudio busca responder a la pregunta ¿Cuál es la frecuencia y factores de riesgo relacionados a la resistencia a la amoxicilina, claritromicina y metronidazol en el tratamiento del Helicobacter Pylori en nuestro medio?

Concluyendo que nuestro estudio es de relevancia para recomendar con fundamentos científicos basados en evidencias un esquema antibiótico con mayor eficacia para tratar efectivamente el Helicobacter Pylori en nuestro medio.

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio se desarrolla como respuesta a la problemática generada por el Helicobacter Pylori y su elevada prevalencia en Latinoamérica (3), considerando además la alta tasa de resistencia a antibióticos registrada, el diverso espectro de patologías que genera, que varía desde la úlcera péptica, hasta el desarrollo de un linfoma gástrico conocido como maltoma, y de su directa relación con el desarrollo de cáncer gástrico (5). Además, teniendo en cuenta que este agente carcinógeno para el hombre está altamente relacionado con condiciones económicas e higiénicas - dietéticas desfavorables de la sociedad (6).

El Helicobacter Pylori siendo bacteria causante de diversos espectros de patología en los seres humanos justifica la necesidad de ser tratada por un médico especialista prescribiendo el mejor tratamiento para combatir a la enfermedad. Si bien existen distintos esquemas terapéuticos que se pueden aplicar, lamentablemente no se conoce con seguridad la eficacia de los mismos, esto debido al aumento de la resistencia bacteriana a antibióticos que tradicionalmente eran reconocidos como terapias válidas. Dicha resistencia es resultado de factores tanto internos como externos, como lo es la gran diversidad en su virulencia, la interacción de factores, la automedicación, el origen étnico, la geografía y la mala alimentación (6). Por estos motivos son necesarios estudios que describan las tasas de resistencia local y adapten recomendaciones en base a las mismas.

El estudio del H. Pylori se engloba dentro de las líneas de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, en el área de la patología gastrointestinal, en la línea de “úlcera péptica/gastritis/duodenitis”, en la sublínea de perfil epidemiológico y hábitos, tomando además la prioridad que reciben estudios en el área de la salud que incluyan muestras humanas. En cuanto al impacto académico este estudio definirá una metodología accesible para el estudio de H. Pylori



mismo que podrá ser utilizado por otros profesionales de la salud con interés en el campo en estudio. Todo esto con el objetivo claro de determinar si los esquemas antibióticos actuales son efectivos para el tratamiento de esta infección a nivel local y que de esta manera el presente estudio sirva de referencia a los profesionales de la salud y especialistas en gastroenterología a la hora de elegir el que esquema ideal para el tratamiento de dispepsia por *Helicobacter Pylori*.



CAPITULO II

FUNDAMENTO TEÓRICO

HISTORIA

El *Helicobacter Pylori* ha infectado a seres humanos en África desde la edad de piedra. Previo al siglo 20 la mayor parte del mundo se encontraba infectado por esta bacteria. Y por este motivo existen diversos estudios previos al descubrimiento de la bacteria que se aproximaron en sus hallazgos. Ejemplos claros son los de Kasai y Kobayashi en Japón que describieron la aparición de espiroquetas en el estómago de mamíferos (7). O el caso de China en la que a pesar de no identificar un patógeno específico, debido a la alta prevalencia de gastritis crónica activa y gastritis atrófica se inició un protocolo de tratamiento mediante antibióticos con resultados positivos (8). Sin embargo, no fue hasta 1984 cuando Robin Warren y Barry Marshal lograron aislar este microorganismo, mediante la realización de estudios piloto iniciales en los que se determinó la relación entre gastritis crónica activa y la de una bacteria similar a *Campylobacter* spp, haciéndose acreedores al Premio Nobel de la Medicina en 2005. Sin embargo, la efectividad con el tratamiento antibiótico no se constató hasta que el propio Barry Marshal ingirió un inóculo de *Helicobacter* con la esperanza de desarrollar una úlcera en los años siguientes para su propio estudio, sin embargo, días después de la ingesta desarrollo mal aliento, náuseas y dispepsia. Posterior a una endoscopia inició un régimen de tinidazol y días después los síntomas desaparecieron, iniciando así el conocimiento occidental de la relación entre gastritis crónica activa, *Helicobacter Pylori* y la efectividad del régimen antibiótico (8).

DESCRIPCIÓN

La *Helicobacter Pylori* es un organismo Gram negativo de forma espiral o helicoidal, con una longitud de 2,5 a 5 mm y un grosor de 0,5 a 1 mm, posee una membrana externa y se caracteriza por presentar de dos a seis flagelos polares protegidos por una vaina de estructura lipídica, lo que le otorga gran movilidad (9).

Se trata de una bacteria microaerofílica de crecimiento lento a una temperatura óptima de 37°C, siendo considerada como exigente puesto que requiere de medios suplementados para su crecimiento. Es oxidasa, catalasa y ureasa positivo. Tiene una gran capacidad para sobrevivir en



ambientes más inhóspitos de nuestro organismo, como lo es el estómago que presenta un medio ácido con un pH inferior a 4, esto debido a que presenta factores de patogenicidad con lo que le permite adaptarse al medio (10).

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial la prevalencia de *Helicobacter Pylori* se estima cerca del 85 a 90% en países en vías de desarrollo y entre el 30 y 50% en países desarrollados (11), sin embargo, existe una amplia diferencia de región a región incluso dentro de un mismo país. Así, estudios de prevalencia han demostrado que la presencia de *Helicobacter Pylori* en pacientes adultos en países en vía de desarrollo se aproxima al 70% (2). Mientras que a nivel de Latinoamérica se estima en el 60% (3).

El *H. Pylori* se ha vuelto resistente a los esquemas de tratamiento convencionales, principalmente al metronidazol y macrólidos, mismos que son pilar fundamental para el tratamiento. Esta resistencia es muy variable en distintas regiones geográficas y entre sus causas destaca el empleo generalizado e indiscriminado de estos antibióticos como régimen antiparasitario de una forma habitual. Varios estudios europeos han demostrado una resistencia del 11 al 70% con el metronidazol y hasta de un 15% a la claritromicina (12).

Los mecanismos de transmisión de esta bacteria pueden ser variados, sin embargo, se ha identificado a la transmisión intrafamiliar como el principal mecanismo de transmisión en pacientes menores a 15 años, destacando la transmisión madre-hijo (13). Se han determinado además transmisión mediante agua contaminada, transmisión fecal-oral e incluso existe la posibilidad de transmisión oral - oral debido a la identificación de *Helicobacter Pylori* en saliva, placa dental y epitelio de la lengua (14).

La tendencia de la prevalencia de *Helicobacter Pylori* muestra una disminución de casos en países desarrollados, tales como Suecia, Japón y China, por lo que metodología de manejo tales como el test and treat ya no deberían ser aplicados de manera rutinaria (14). Sin embargo, este argumento no es aplicable a países en vías de desarrollo, minorías étnicas o inmigrantes donde se han visto tendencias variables dependiendo de la zona geográfica como el caso de Irán donde la prevalencia



ha disminuido de un 62% a un 42% en la actualidad, opuesto al caso de Latinoamérica donde las tendencias no han disminuido (14).

Edad: La infección inicial suele asociarse a edades tempranas, siendo un claro ejemplo la prevalencia de 61% registrada en los suburbios pobres a nivel de Quito-Ecuador (15) o la prevalencia de 66% encontrada en los niños pobres en el noreste de Brasil (16). Esto a su vez se asocia con tasas altas en la adultez, siendo claro el caso de Quito-Ecuador donde se encontró una tasa del 41% en pacientes adultos que acudieron al Hospital Metropolitano de Quito (17).

Espacio geográfico: La diferencia en la prevalencia de H. Pylori por espacio geográfico (definido como vivienda actual en área urbana o rural) ha sido descrita en varios estudios como el ejemplo de Venezuela en el que se encontró una prevalencia de 55.5% en área urbana y de 82.5% en área rural, indicando una evidente diferencia de acuerdo a regiones (6). De igual manera a nivel de Sierra Ecuatoriana se ha detectado tasas de 47% en la población rural y del 45 % en población urbana (18).

Sexo: En estudios realizados en Ecuador se ha indicado que el H. Pylori es más prevalente en el sexo masculino sobre todo a partir de los 50 años (18). De manera similar en un estudio realizado en pacientes de clase media a alta se determinó mayor prevalencia en el sexo masculino con un 65% en comparación con un 62% femenino (19).

Servicios sanitarios: En un estudio realizado en los hogares de los escolares de la etnia Shuar se encontró que el agua de más alto consumo fue la potable (56.4%) seguida por la entubada (29.2%), destacándose el hecho de que el 2.8% de hogares consume agua de otras fuentes no comunes. En la eliminación de desechos se destaca que el 42% de la muestra utiliza letrinas, el 38.8% no tiene servicio higiénico y el 50.2% elimina las aguas servidas por diferentes al alcantarillado (20).



Nivel de instrucción: Considerando la influencia de la instrucción escolar en la presencia del H. Pylori, podríamos decir que predomina entre analfabetos, artesanos y nivel primario con el 54.4% (20).

PATOGENIA

La colonización inicial del H. Pylori es dependiente de varios factores tanto intrínsecos como extrínsecos a la bacteria. Entre algunos de los factores intrínsecos iniciales podemos mencionar a las proteínas de membrana externa, encargada de una adherencia inicial que proporciona protección contra acciones propias del estómago tales como el peristaltismo y el desprendimiento epitelial. Adicional a esto existen proteínas que colaboran en la adición inicial tales como la proteína Bab-A involucrada en la glicosilación de la mucosa para su posterior colonización, o la proteína Hop relacionada tanto con la adhesión como con la respuesta inflamatoria producida por el H. Pylori (10).

Otro factor clave es la ureasa, cuya actividad es esencial para la colonización del H. Pylori, El H. Pylori acumula grandes cantidades de ureasa en su citoplasma que posteriormente catabolizan la urea en amonio y dióxido de carbono generando un pH alrededor de la bacteria entre 6 a 7, protegiéndola de la acidez estomacal (10). Sin embargo, se han encontrado funciones adicionales de esta enzima tales como, toxicidad directa, inducción de la autólisis y evasión de la respuesta inmune (21).

Una vez se produce la colonización inicial el H. Pylori interrumpe las uniones apicales de las células epiteliales de la mucosa gástrica alterando esta importante barrera y sus respectivas funciones. El H. Pylori consigue esto mediante la unión y activación de determinados receptores y posteriormente activando vías de señalización. El H. Pylori es transportado a través de la proteína T4SS, una vez ingresa, la proteína CagA interactúa con proteínas de unión tales como la caderina E y la proteína ZO-1. Alterando la adherencia de las uniones intercelulares (22).

Una vez producida la colonización inicial la bacteria ejerce su virulencia mediante diferentes factores como el complejo de Cag-A y el Cag-A. Por su parte, el complejo Cag-A actúa como una jeringuilla molecular, permitiendo el ingreso de Cag-A y peptidoglicanos dentro de las células epiteliales, sin embargo su secreción está regulada por diversos mecanismos ajenos a la bacteria,



tales como osmolaridad, nivel de oxígeno, pH y presencia de ácidos grasos de cadena corta (23) . Por su parte el Cag-A se considera como el principal factor de virulencia del H. Pylori, y este una vez fosforilado altera las cascadas de señal dentro de la célula generando una respuesta proliferativa y proinflamatoria (23). Además, genera una reorganización de la actina de la célula huésped y de sus moléculas de adherencia (24). El Cag-A posee tamaños y secuencias variables dependiendo de la región geográfica y su presencia en el H. Pylori es variable.

Así mismo la proteína Vac-A representa un importante factor de virulencia del H. Pylori, pero a diferencia del Cag-A todas las cepas de H. Pylori son Vac-A positivas, si bien no todas lo expresan. El Vac-A induce la formación de vacuolas dentro de la célula epitelial, altera la respuesta antigénica, impide la fagocitosis y puede inducir la apoptosis independientemente de la vacuolización mediante la producción de citocromo C. De manera similar al Cag-A es una molécula muy polimórfica y con diversidad de estructuras moleculares (23).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El H. Pylori se ha relacionado con un extenso número de manifestaciones clínicas, debido principalmente a la presencia de un complejo proceso de colonización e invasión que no solo incluye una respuesta celular sino una compleja respuesta humoral. Por este motivo existen varias circunstancias en las que existe una dispepsia en la que se aísla H. Pylori y al no existir una respuesta inflamatoria evidente no se lo puede caracterizar como factor etiológico principal, conociéndose esta entidad como dispepsia funcional relacionada con H. Pylori (5). De manera similar es posible que exista colonización de H. Pylori en un paciente asintomático. Por lo que la presentación clínica del H. Pylori es dependiente de diversos factores externos encontrándose una correlación entre entidades neurológicas, cardiovasculares, metabólicas, hematológicas y dermatológicas con el mismo (25).

Gastritis y úlcera péptica: Las úlceras pépticas se encuentran en un 10 % de pacientes con H. Pylori y de estas el 80% son de localización duodenal (5). Y así mismo, el 60% de las úlceras gástricas son producidas por H. Pylori (5). Por una parte, la gastritis antral se asocia con el desarrollo de una úlcera péptica, mientras que la gastritis que predomina en el cuerpo estomacal se asocia a gastritis atrófica multifocal, úlceras gástricas, metaplasia intestinal y carcinoma gástrico (26). La dispepsia



es una de las principales manifestaciones de la gastritis y de la úlcera péptica pero además se puede relacionar con dolor epigástrico punzante o sordo, hematemesis o incluso melena en caso de sangrados abundantes, manifestaciones secundarias a la hipovolemia como fatiga, palidez, síncope, ortostatismo y taquicardia. Diferentes a los signos relacionados con la perforación de una úlcera donde existe además signos de irritación peritoneal e incluso alteraciones del estado de conciencia (27).

Cáncer gástrico: El H. Pylori produce aproximadamente el 80% de los casos de cáncer gástrico, mediante un complejo proceso dependiente del Cag-A como principal factor de virulencia (5). Si el H. Pylori es tratado en etapas tempranas tales como la de gastritis atrófica es posible evitar su evolución a cáncer, sin embargo, se considera que dé ya existir una metaplasia intestinal, el tratamiento antibiótico ya no es efectivo (1).

Linfoma MALT: El H. Pylori es causante del 80% de linfomas MALT de bajo grado y del 60% de linfomas MALT de grado bajo. No existe un mecanismo definido, pero sí varios propuestos tales como una excesiva y crónica estimulación antigénica, mimetismo molecular y la asociación de otras patologías. La erradicación del H. Pylori producirá regresión del 60 a 80% de los linfomas de bajo grado (5).

Además, se debe tomar en cuenta la asociación de H. Pylori a otras entidades clínicas como la anemia ferropénica o la púrpura trombocitopénica idiopática. Por un lado, la anemia ferropénica puede ser producto de la hemorragia secundaria al sangrado de la úlcera producida por el H. Pylori, sin embargo se propone que el H. Pylori requiere de un consumo excesivo de hierro el cual generaría una anemia ferropénica independiente de la hemorragia (28). Así mismo la púrpura trombocitopénica idiopática se relaciona con el H. Pylori por un mimetismo antigénico relacionado con el Cag-A, simulando la respuesta autoinmune característica de la entidad mencionada (29).

DIAGNÓSTICO

La prueba de urea en aliento es un enfoque no invasivo recomendado para el diagnóstico de infección por Helicobacter Pylori dependiendo de la zona geográfica, pues las recomendaciones del consenso de Maastricht indican que el uso de pruebas no invasivas puede resultar más costo efectivas en países con alta prevalencia de infección (1). Sin embargo, estas indicaciones se deben



interpretar de acuerdo con las condiciones geográficas de cada país, siendo un ejemplo el Ecuador donde la alta incidencia de cáncer gástrico justifica el uso de la endoscopia digestiva alta (30).

Las pruebas de antígeno fecal son menos aceptadas en algunas sociedades, pero de igual manera tienen una alta sensibilidad y especificidad. Otra técnica utilizada es la serología mediante anticuerpos por ELISA, teniendo una alta especificidad y sensibilidad, pero estas pruebas pueden funcionar de manera diferente en diversas ubicaciones geográficas según la composición antigénica de las cepas circulantes. Otras pruebas invasivas también pueden servir de diagnóstico del *Helicobacter Pylori* mediante la realización de una endoscopia en las que se obtienen biopsias para realizar pruebas histológicas, cultivos y PCR (1).

Para la obtención de una muestra histológica se recomienda realizar una biopsia estándar en la que se obtienen dos muestras del antro y dos de la parte media del cuerpo. Se puede obtener además una muestra de la incisura para detección de lesiones precancerosas (1). Se deben obtener muestras de áreas significativas, definidas como aquellas en las que se encuentra eritema, hiperemia, atrofia o nodularidad de la mucosa, considerándose como normal la mucosa de coloración rosa, lisa y brillante (31). Es necesario realizar un seguimiento de lesiones premalignas basados en las recomendaciones del protocolo OLGA, mismo que se basa en el conocimiento de que la atrofia gástrica es uno de los factores más confiables de progresión y predicción de cáncer gástrico, y en base a hallazgos histológicos permite estadiaje de la lesión y su seguimiento endoscópico (1).

La histología es un método que sirve para el diagnóstico en el que nos proporciona datos sobre inflamación, metaplasia intestinal, atrofia glandular, displasia y neoplasia, es un estudio esencial para el diagnóstico de la gastritis y su clasificación. En una serie determinada se observó que del total de muestras solo el 4.16% fueron positivas mediante tinción de gran, mientras el 16.66% lo fueron mediante tinción de Giemsa (32). Estudios además mostraron que tanto para densidades elevadas como bajas de *H. Pylori* la tinción de Giemsa es superior con una sensibilidad del 64% y 96% respectivamente, con una especificidad del 98 al 100% (33). El cultivo es considerado el estándar de oro para el estudio de infecciones por *H. pylori*, la principal ventaja que tiene este estudio es que puede ser utilizado como método para estudiar la sensibilidad antimicrobiana y como desventaja es que se trata de un método de lento diagnóstico de varios días al igual que sus requerimientos exigentes para el cultivo lo que lo hace costoso. Para realizar el aislamiento de *H. pylori*, se han utilizado varios medios de cultivo, como caldo cerebro-corazón, agar Columbia,



Brucella, entre otros, pero el agar Columbia suplementado con 7% de sangre y antibióticos como trimetoprina, vancomicina y anfotericina B ha sido empleado con mayor frecuencia para el aislamiento de *H. pylori*. Esta bacteria requiere, además, de una atmósfera microaerofílica, humedad y una temperatura entre 35 °C - 37 °C, con un tiempo de incubación de cinco a 10 días (34).

La prueba rápida de la ureasa valora la acción de la ureasa bacteriana que es una enzima que permite a la bacteria sobrevivir al medio hostil dado por la acidez gástrica, dado por la fragmentación de la urea en dióxido de carbono y amoníaco, provocando un aumento del pH del microambiente de la bacteria a nivel gástrico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la detección de secuencias específicas de DNA bacteriano, logrando la secuenciación de importantes genes bacterianos responsables de la colonización y patogenicidad por *H. pylori*, clasificándose en PCR convencional y la PCR en tiempo real. La prueba de antígenos fecales es una prueba no invasiva que se emplea cuando la prueba de la urea no está disponible, no requiere de equipos costosos ni de personal médico para su realización y la practicidad en la toma de muestra (35).

Las pruebas serológicas se basan en la detección de anticuerpos de la clase IgG o IgA contra antígenos específicos del microorganismo, la desventaja que no se puede diferenciar la infección activa de la exposición previa al microorganismo (34). Es el único método que no se ve afectado por los cambios localizados a nivel gástrico que altera al microorganismo, lo cual es recomendado para el seguimiento inicial en pacientes sintomáticos, pero se requiere una confirmación con histopatología y/o cultivo previo a iniciar cualquier esquema de tratamiento (35).

TRATAMIENTO

TERAPIA TRIPLE ESTÁNDAR

El tratamiento de triple terapia consta de un inhibidor de bomba de protones (IBP), claritromicina y amoxicilina o nitroimidazoles, siendo este el tratamiento recomendado por la mayoría de la bibliografía a nivel mundial. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento con esta opción terapéutica por lo general es menor al 80% y dada la creciente tasa de resistencia del *Helicobacter*



pylori, se han propuesto nuevos esquemas terapéuticos como alternativas de primera línea para lograr la tasa de erradicación ideal de la enfermedad (3).

TERAPIA SECUENCIAL

La terapia secuencial que incluye un inhibidor de la bomba de protones (IBP) con amoxicilina durante los primeros 5 días, seguido de IBP con claritromicina y metronidazol durante los últimos 5 días. Surgió como una alternativa a la terapia triple al ponerse en duda su eficacia. Sin embargo, se pudo observar que este tratamiento también pierde su valor en regiones donde existe alta prevalencia de resistencia al metronidazol, demostrando mejores resultados con la terapia triple prescrita por 10 días. Adicional se debe tener en cuenta que esta no es superior al tratamiento prescrito por 14 días, por lo tanto en la actualidad esta variación no es aconsejada (36).

TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO

La terapia cuádruple con bismuto alcanza mejores resultados que la terapia triple, en la que se prescribe concomitantemente con IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol durante 14 días (37). Este esquema de tratamiento ha sido recomendado por las guías prácticas recientes como la mejor alternativa ante el fracaso de la terapia triple dada por la resistencia microbiana, pero se debe tener presente que este tratamiento no es infalible cuando la resistencia a metronidazol es superior al 60% (36).

RESISTENCIA

El tratamiento que se emplea por primera vez idealmente debería ser corroborado con pruebas de susceptibilidad a los antibióticos, ya sea por cultivo o por pruebas moleculares, pero debido a su alto costo y poca demanda no son pruebas estándar que se realizan regularmente y por lo tanto, lo usual es emplear tratamientos empíricos. La elección de esta terapia empírica debe estar basada en el patrón de resistencia local de los antibióticos que son administrados (38).

El incremento progresivo de la resistencia bacteriana en especial a la claritromicina ha dado como resultado la falta de respuesta de la terapia triple (omeprazol, claritromicina, amoxicilina) y de la misma manera las tasas de resistencia a la levofloxacina y metronidazol que se encuentran en algunos países subdesarrollados ha provocado una disminución en la erradicación de las terapias alternativas y de rescate para el tratamiento de la *Helicobacter Pylori* (37).



La terapia de antibióticos asociada a un inhibidor de bomba de protones produce una tasa de efectividad del 80%, sin embargo, existe una tasa alta de fallo del tratamiento, producida principalmente por resistencia a antibióticos (2). La resistencia a los antibióticos del *Helicobacter Pylori* al igual que su prevalencia varía ampliamente dependiendo de la región geográfica, como por ejemplo el caso de la resistencia de la claritromicina que en Brasil alcanza el 23.2%, en Alemania el 28.2%, en Irlanda 7.3% mientras que en Malasia llega apenas al 0% (38). En Colombia la tasa de resistencia a claritromicina es del 20,5%, a levofloxacina 27,3% y a metronidazol superior al 80% (36). A nivel de Quito-Ecuador se han encontrado tasas de resistencia para metronidazol 63%, claritromicina 66%, amoxicilina 43% y tetraciclina 36% (2).

En cuanto al uso de macrólidos estudios han demostrado tasas de resistencia de 47.85% para eritromicina y del 13.57% para claritromicina. Sin embargo, se reporta ausencia de resistencia para la azitromicina (39). Siendo esta última una alternativa de tratamiento para cepas resistentes a los anteriores macrólidos mencionados.

Cuando la resistencia a la claritromicina es menor de 15%, se recomienda su uso dentro de la terapia triple de 14 días, en cambio en localidades donde la resistencia es mayor al 15%, a este esquema terapéutico se le debe adicionar bismuto dos veces al día, o como alternativa ser reemplazado por el uso de levofloxacina. Si de la misma forma su resistencia es mayor al 20% se debe adicionar bismuto para conformar la terapia cuádruple (40). En este aspecto es importante mencionar que en la actualidad existen estudios que apoyan una duración de tratamiento de 3 a 5 días (1), mas estudios adicionales en Latinoamérica muestran resultados subóptimos con este régimen de tratamiento (41).

Para el presente estudio basado en una revisión bibliográfica se definirá como resistente a la amoxicilina la presencia de un halo <25 mm (4). Para la claritromicina se definirá como resistente un halo <21 mm. Para metronidazol se considera sensible a un halo >21 mm, intermedia a un halo de 16 a 21 mm y resistente a un halo <16 mm (42). Como punto de corte para la levofloxacina se determinará un halo mayor a 19 mm como sensible y menor a 17 mm como resistente. En el caso de la azitromicina se definirá un halo mayor a 22 mm como sensible y menor a 16 mm como resistente (39).



FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA

A pesar de la limitada cantidad de estudios sobre el tema, existe interés en la actualidad sobre los indicadores socio-demográficos y su relación con la resistencia antibiótica en el tratamiento de H. Pilory. Algunos estudios han descrito la relación de factores como sexo, edad y lugar de residencia, con la resistencia a H. Pilory, lastimosamente son menores aquellos que investigan otras variables tales como nivel de instrucción y acceso a servicios básicos. Así algunos de los factores en estudio, que tienen influencia sobre la prevalencia de resistencia son los siguientes:

Edad: Existen diferentes resultados sobre la asociación de edad con resistencia en el tratamiento de H. Pilory. Existen autores que describen a la edad como un factor de resistencia a la claritromicina y al metronidazol, describiendo una mayor prevalencia en pacientes mayores a 45 años en comparación a pacientes de menor edad (43). O en estudios como los realizados por Osato et.al donde describe un incremento gradual de la resistencia hasta los 70 años de edad donde posteriormente disminuye (44). Sin embargo, estas relaciones no son absolutas pues en estudios realizados en Bulgaria describen que no existe asociación estadísticamente significativa entre la edad y resistencia por H. Pilory, siendo otros factores como el espacio geográfico y lugar de nacimiento (45). En Portugal se describió ausencia de relación estadísticamente significativa entre edad mayor a 40 años y resistencia a la levofloxacina (48).

Sexo: Un estudio realizado en Europa demostró que existe una resistencia media a los nitroimidazoles del 33%, dependiendo de los factores de riesgo analizados como el tipo de pacientes en donde se encontró una tasa más elevada en mujeres, esto probablemente debido al uso previo de estos antibióticos en el tratamiento de infecciones ginecológicas (46). De igual manera Osato et.al describe una mayor tasa de resistencia en el sexo femenino para claritromicina y metronidazol (34.7% vs 22.6%) (44). Sin embargo, en otros estudios se ha encontrado que esta relación no es estadísticamente significativa (45).

Espacio geográfico: En un estudio realizado en Bulgaria en pacientes entre 18 y 40 años, se encontró que existía una relación entre la resistencia al metronidazol y el área de residencia, siendo mayor la prevalencia de resistencia en el área urbana (27.6%) en comparación con el área rural (12.7%) (43). Sin embargo, otras series han encontrado resultados inversos, tal como lo es un estudio realizado en China que indica valores mayores de resistencia a metronidazol en áreas rurales (99.5% vs 82.88%) (47). Estudios en Bulgaria demuestran que no existió diferencia en



cuanto a para resistencia a claritromicina en áreas rurales contra áreas urbanas, aunque el número de pacientes de área urbana superaban en gran cantidad a los de área rural (246 vs 20) (45).

Nivel de instrucción: En un estudio realizado en Bulgaria se utilizó la variable de nivel de instrucción para determinar su asociación con la resistencia a H. Pylori, sin embargo, posterior a análisis no se encontró asociación estadística con la resistencia a claritromicina, amoxicilina o metronidazol en H. Pylori (43). Sin embargo, a nivel de Portugal se ha encontrado una asociación entre nivel bajo de educación y resistencia a claritromicina y a levofloxacinina (48).

Uso de antiparasitarios: A diferencia de países europeos, cifras más elevadas de resistencia al tratamiento de la H. pylori se han detectado en países africanos, de América del Sur y Asia. Esto posiblemente relacionado con el uso frecuente de utilización de estos compuestos como antiparasitarios, puesto que es endémico de dichos continentes (45). En un estudio realizado en Ecuador se observó la utilización de estos antimicrobianos para otro tipo de infecciones, por ejemplo, el metronidazol se usa como práctica frecuente como antiparasitario, lo que podría contribuir al incremento de las tasas de resistencia (49).

Disponibilidad de agua potable y servicios de alcantarillado: Si bien, a nuestro conocimiento, no se han realizado estudios que relacionen directamente la disponibilidad de agua potable y los servicios de alcantarillado con la resistencia en H. Pylori, es conocido que el agua no tratada, en especial la referida como agua de deshecho tiene una gran abundancia de bacterias antibiótico-resistentes (50). Así mismo varios estudios han hipotetizado que uno de los mecanismos de supervivencia y posterior diseminación del H. Pylori se da en reservorios de agua, ya que se beneficia de una biopelícula formada en el agua de deshecho que permite su supervivencia por periodos prolongados (51). Así mismo un estudio donde se analiza los patrones de resistencia de diferentes fuentes de agua embotellada contaminadas con H. Pylori, encontraron diferencias en dichos patrones, siendo algunas marcas resistentes a ciertos antibióticos a las que otras no, encontrándose resistencias de hasta a 10 antibióticos (52). Así, queda claro que existe una relación entre la fuente de agua y los servicios higiénicos con los patrones de resistencia y por tanto es relevante estudiar su asociación directa.



ESTADO DEL ARTE

A continuación, se presenta una revisión acerca de los estudios conducidos sobre la resistencia antibiótica del *H. Pylori* y su relación con factores de riesgo. Si bien la resistencia antibiótica del *H. Pylori* es un tema ampliamente estudiado a lo largo del mundo, principalmente debido a sus variaciones dependientes de cada zona geográfica, su relación con factores de riesgo específicos no ha sido estudiada a profundidad.

- En un estudio realizado en Cameroon se determinó que la tasa global de resistencia a *H. pylori* fue del 100% a ampicilina, penicilina y amoxicilina con ácido clavulánico; 97,14% a amoxicilina, 97,85% a metronidazol, 47,85% a eritromicina, 13,57% a claritromicina; 5, 2,86 y 0,71% a doxiciclina, tetraciclina y minociclina, respectivamente. No se detectó resistencia a azitromicina, rifabutina, imipenem, ciprofloxacina, norfloxacina y levofloxacina entre los aislados de *H. pylori*. El setenta por ciento de los aislamientos probados mostraron un patrón de resistencia a múltiples fármacos; 42,57% doble, 15,71% triple y 5,71% cuádruple resistencia a fármacos. El metronidazol y la amoxicilina fueron los que más comúnmente mostraron el patrón de doble resistencia (86,76%) (39).
- Un estudio realizado en China encontró tasas de resistencia para metronidazol, levofloxacina, claritromicina, amoxicilina y tetraciclina del 78.0, 56.0, 31.0, 9.0, y 15.0%, respectivamente. Se encontró que la resistencia a la claritromicina se relacionaba con el sexo masculino (44.4% vs 15.2% con $P < 0.001$), mientras que otros antibióticos no presentaron esta relación, sino su resistencia se relacionaba con factores de riesgo genéticos específicos tales como la presencia de *vacAs1m1m2* para metronidazol y de *cagA* positivo para la levofloxacina (38).
- En un estudio realizado en Inglaterra y Gales donde se analizaron durante un periodo de 5 años las tasas de resistencia y edad y sexo como factores de riesgo se mostró que, las tasas de resistencia a metronidazol y claritromicina fueron 28,6% y 8,3% en Gwynedd y significativamente más altas (36,3%, $p = 0,0031$ y 12,7%, $p = 0,0112$) en Mid-Essex. Las tasas de resistencia fueron más altas en mujeres que en hombres (38,1% vs 26,6% para metronidazol, $p < 0,0001$, y 12,9% vs 7,5% para claritromicina, $p = 0,0024$), y fueron más altas en pacientes mayores a 45 años en comparación con aquellos menores a 45 años (44,0% vs 29,0% para metronidazol, $p = 0,0002$, y 15,0% vs 9,4% para claritromicina, $p = 0,0233$). Este estudio



demuestra la importancia de la vigilancia epidemiológica de los factores de resistencia y sugiere una relación de la misma con factores sociodemográficos (43).

- En un estudio realizado a nivel es Estados Unidos usando un total de 3193 determinaciones de dilución de agar, determinó que la resistencia al metronidazol fue del 21,6% por dilución en agar ($P < 0,001$) y la resistencia a claritromicina fue del 10,6% por dilución en agar. La resistencia a la amoxicilina o tetraciclina fue rara. La resistencia a metronidazol y claritromicina fue más común en mujeres que en hombres (34,7% frente a 22,6% para metronidazol y 14,1% frente a 9,7% para claritromicina ($p = 0,01$ y $p = 0,06$, respectivamente). La resistencia a los antibióticos aumentó gradualmente hasta la edad 70 años, luego disminuyó significativamente ($P < .05$) independientemente del método de prueba. Este estudio reporta que no se produjeron diferencias regionales en la resistencia a los antimicrobianos (44).
- En un estudio realizado en Bulgaria analizando un total de 266 pacientes correspondientes a diversos centros del país, se encontró resistencia al metronidazol en menos pacientes con úlcera péptica que en sujetos sin úlcera (17.0% vs 28,3%, $P=0,037$), así como en menos pacientes nacidos en aldeas que en los nacidos en ciudades (12.7% vs 27,6%, $P=0.016$). La resistencia a la claritromicina varió de 8.8 a 23.4% ($P=0.009$) dentro de los centros hospitalarios. La mayor tasa de resistencia a claritromicina se encontró en el centro hospitalario A (23,4%) en comparación con otros centros (12,9%, $P=0,041$) sugiriendo diferencias geográficas. Los factores sexo, edad, duración de los síntomas, uso de antiinflamatorios no esteroideos, diabetes, tipo de profesión y nivel educativo no se asociaron con la resistencia a *H. pylori*. La regresión logística reveló que los factores de riesgo para la resistencia al metronidazol eran enfermedad no ulcerosa [(OR) 1,95] y el lugar de nacimiento (OR 2,64). Este estudio tiene como conclusión que, el conocimiento de los factores de riesgo de la resistencia de *H. pylori* a los antibacterianos podría facilitar la elección del tratamiento para la erradicación de *H. pylori* (45).
- A nivel de Portugal se realizó un estudio prospectivo con un total de 180 pacientes donde se estudiaron las tasas de resistencia locales, así como los factores de riesgo sociodemográficos relacionados. Las características clínicas y microbiológicas asociadas con la resistencia se evaluaron mediante análisis de regresión logística. Entre los 180 aislamientos, el 50% fueron resistentes a claritromicina, 34,4% a metronidazol, 33,9% a levofloxacino, 0,6% a tetraciclina y 0,6% a amoxicilina. Ser mujer fue un predictor independiente de resistencia a claritromicina



y metronidazol. Los tratamientos de erradicación fallidos anteriores también se asociaron con una disminución en la susceptibilidad a la claritromicina. Antecedentes de infecciones frecuentes, familiares de primer grado con carcinoma gástrico y bajos niveles de educación determinaron una mayor resistencia a levofloxacino. Concluyendo que a nivel local existe una alta tasa de resistencia antibiótica y que las cepas multirresistentes son extremadamente comunes, recomendando el uso de terapia cuádruple como primera línea (48).

- En un estudio realizado en Quito donde se estudiaron 210 pacientes con dispepsia de los que se recuperaron 89 aislados de *H. pylori*, se obtuvo una resistencia antibiótica para: metronidazol (63%), claritromicina (66%), amoxicilina (43%), tetraciclina (36%) y levofloxacina (54%). En este estudio se evaluó únicamente el tratamiento antibiótico previo como factor de riesgo concluyendo que podría estar relacionado con las tasas de resistencia antibiótica (2).



CAPITULO III

OBJETIVO GENERAL

- Identificar la frecuencia y factores de riesgo para la de resistencia a la claritromicina, amoxicilina, metronidazol, levofloxacin y azitromicina en pacientes con infecci3n por Helicobacter Pylori en el Centro de Especialidades: Gastroenterolog3a, hepatolog3a y endoscopia durante el periodo Diciembre 2020-Mayo de 2021.

OBJETIVOS ESPEC3FICOS

- Determinar la frecuencia de infecci3n por Helicobacter Pylori.
- Corroborar la concordancia entre el n3mero de cultivos positivos en medio selectivo de Helicobacter pylori, con su identificaci3n mediante tinci3n de Gram en pacientes con infecci3n por H. Pylori.
- Corroborar la concordancia entre el n3mero de cultivos positivos en medio selectivo de Helicobacter pylori, con su identificaci3n mediante tinci3n de Giemsa en pacientes con infecci3n por H. Pylori.
- Relacionar la resistencia a la claritromicina, amoxicilina, metronidazol, levofloxacin y azitromicina en pacientes con infecci3n por Helicobacter Pylori, con factores de riesgo como: consumo peri3dico de antiparasitarios, edad, sexo, espacio geogr3fico, nivel de instrucci3n, acceso a servicios de alcantarillado y agua potable.



CAPÍTULO IV

DISEÑO METODOLÓGICO

Diseño general del estudio

Tipo de diseño de estudio

El diseño metodológico utilizado en este estudio es de tipo descriptivo, prospectivo y observacional.

Área de investigación

La investigación se llevó a cabo en el “Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia”, clínica privada ubicada en la Ciudad de Cuenca-Ecuador en la calle Aurelio Aguilar V. 1-85. Dirigida a la atención de pacientes con problemas gastrointestinales a nivel local. Dirigida por los doctores Esteban González PhD. Y Horacio González.

Universo del estudio

Todos los pacientes sometidos a una endoscopia digestiva alta durante el periodo Diciembre 2020-Mayo 2021.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Pacientes sometidos a una endoscopia digestiva alta durante el periodo Diciembre 2020-Mayo 2021 en el Centro de Especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia, de 18 años en adelante.

Criterios de exclusión

Pacientes que no accedan a los términos del consentimiento informado, pacientes que en las 2 semanas previas al estudio hayan recibido antibióticos, bismuto o IBP o estén en uso de terapia antibiótica con claritromicina, amoxicilina o metronidazol cuando sea realizada la endoscopia



digestiva alta. Sangramiento digestivo alto activo demostrado endoscópicamente en el momento del diagnóstico. Pacientes a los que no se les pudo practicar biopsia por problemas técnicos en la toma de muestra. Muestra de biopsia no útil.

VARIABLES

1. Efectividad de la claritromicina (15 mcg) para el tratamiento del H. Pylori
2. Efectividad de la amoxicilina (10-25 mcg) para el tratamiento del H. Pylori
3. Efectividad del metronidazol (5 mcg) para el tratamiento del H. Pylori
4. Efectividad de la levofloxacin (5 mcg) para el tratamiento del H. Pylori
5. Efectividad de la azitromicina (15 mcg) para el tratamiento del H. Pylori
6. Edad
7. Sexo
8. Residencia
9. Nivel de instrucción
10. Uso periódico de antiparasitarios
11. Disponibilidad de servicio de agua potable.
12. Disponibilidad de servicio de alcantarillado.

Operacionalización de variables: Ver anexo 1.

Método, técnicas e instrumentos

Método: Observacional.

Técnica: Recolección de muestras humanas con posterior procesamiento y recolección de información mediante el uso de la encuesta en forma de cuestionario cerrado que fue aplicado de manera personal a pacientes sometidos a una endoscopia digestiva alta en el Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia (Anexo 2).

Instrumentos: Formulario de recolección de datos, biopsia estomacal obtenida mediante EDA.



Procedimientos

Autorización: Se solicitó autorización al Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopía, para el uso de muestras recolectadas, adicionalmente mediante el consentimiento informado se solicitó la autorización de recolección de información mediante la encuesta a los pacientes (Anexo 3).

Capacitación: La capacitación se realizó mediante la revisión bibliográfica tanto digital como física y también la consulta a expertos en el tema.

Supervisión: Se contó con la guía y supervisión del director de tesis.

PROCESO:

Toma de muestra

Se utilizaron muestras previamente recogidas mediante endoscopia procedentes del antro y cuerpo estomacal, siguiendo las recomendaciones actuales de Maastricht V (28).

Transporte de muestra

Una vez obtenida la muestra fue colocada en el medio de transporte AMIES y llevada a laboratorio para su cultivo en un periodo menor a 5 horas.

Preparación del medio de cultivo

Para el cultivo se utilizó el método padronizado para lo cual se preparó un medio de cultivo que contendrá base del agar sangre Columbia (Oxoid), más suplemento de Campylobacter Blaser-Wang, mismo que contiene (Vancomicina 5,0 mg, Polimixina B 1250. UI, Trimetoprima 2,5 mg, Cefalotina 7,5 mg, Anfotericina B 1 mg), adicionado con 5 a 7% de sangre de caballo estéril (53).

Se añadió 39 g de base de agar Columbia sangre a 1 litro de agua destilada. Posteriormente se hierve el agua hasta lograr la dilución y se esterilizará por autoclave a 121 °C por 15 minutos. Se añadió un vial de suplemento de Campylobacter Blaser-Wang a 500 ml de agar Columbia sangre a 50 °C. Se agregó además 35 ml de sangre de caballo estéril antes de colocar el medio en cajas monopetri (53).

Cultivo



Una vez preparado el medio se realizó un frotis del espécimen en el mismo. Se incubó a 35 °C bajo condiciones microaerofílicas por un mínimo de 3 días y un máximo de 5. Las condiciones microaerofílicas se obtuvieron mediante el uso de la técnica del “frasco de la vela” con lo cual se obtiene un ambiente de baja tensión de oxígeno y de 10 a 12% de CO₂ (51). Posteriormente se examinaron discretas colonias translúcidas y no coalescentes. Adicionalmente, se realizó un estudio de tinción de gram donde se confirmará la presencia de *H. Pylori* mediante la visualización de bacilos gram negativos, de forma curvada o espiral (54).

Antibiograma

Al ser confirmado el cultivo de *H. Pylori* se realizó un antibiograma mediante la técnica de Kirby Bauer, utilizando discos antibióticos de claritromicina (15 mcg), amoxicilina (10 mcg), amoxicilina (25 mcg), metronidazol (5 mcg). Se definió como resistente a la amoxicilina la presencia de un halo <25 mm (4). Para la claritromicina se definirá como resistente un halo <21 mm. Para metronidazol se considera sensible a un halo >21 mm, intermedia a un halo de 16 a 21 mm y resistente a un halo <16 mm (39). Como punto de corte para la levofloxacina se determinó un halo mayor a 19 mm como sensible y menor a 17 mm como resistente. En el caso de la azitromicina se definió un halo mayor a 22 mm como sensible y menor a 16 mm como resistente (39).

Plan de tabulación y análisis

En base a los objetivos planteados se realizó el análisis de los datos a través del programa estadístico SPSS en su versión 23, en primer lugar, se determinó la frecuencia de la infección por *Helicobacter Pylori* y de la resistencia antibiótica. A partir de esta información se generaron tablas de distribución para todas las variables, además de estadísticos de dispersión y ubicación según cada variable, con frecuencias relativas y porcentajes.

Consideraciones éticas



Toda la información recolectada para esta investigación fue archivada por absoluta confidencialidad por parte de los ejecutores, garantizando que terceras personas no tengan acceso a dicha información. Todos los resultados se utilizaron únicamente para este estudio y fueron revisados solamente por los ejecutores y su supervisor de la investigación, adicional se le solicitó el consentimiento informado a los pacientes para cualquier tipo de procedimiento. Para asegurar estas estipulaciones, los formularios se guardaron en un archivador con medidas de seguridad y a la base de datos se le asignó una contraseña para su ingreso solo conocida por los investigadores. Al final del proyecto, una vez obtenida la calificación del trabajo de titulación serán destruidos tanto los formularios como la base de datos. Los riesgos y beneficios del procedimiento de endoscopia digestiva alta fueron especificados mediante el consentimiento informado del Centro de Especialidades: Gastroenterología, patología y endoscopia, mismo que es un requerimiento previo del procedimiento. Adicional, en caso de existir resistencia a algún antibiótico estudiado, se informó a la institución para así garantizar el uso del esquema de tratamiento adecuado. En este estudio no existe conflicto de interés por parte de los autores. Se garantiza que el procedimiento de endoscopia digestiva alta y toma de biopsia fue realizado únicamente por el equipo de la institución, y por su parte los autores se limitaron a observar el procedimiento.

Recursos y materiales humanos

Recursos humanos	Ejecutores: - Juan Daniel Pesántez Araujo - Diego Enrique Tobar Lima Director: - Esteban Gonzales D. PhD. Colaboradores: - Dra. Sonia Domínguez
Recursos materiales	- Instalaciones de Laboratorio Sonia Domínguez - Jarra de incubación - Autoclave - Horno de laboratorio



	<ul style="list-style-type: none">- Asas para cultivo- Microscopio electrónico- Cubreobjetos y portaobjetos- Hisopos estériles- Mechero de Bunsen- Refrigerador- Agua destilada- Medio de transporte AMIES- Cajas monopetri- Discos de antibiograma de amoxicilina, claritromicina y metronidazol.- Suplemento de campylobacter Blaser-Wang- Base de agar Columbia sangre.- Sangre de caballo estéril.- Copias
--	---

Cronograma (Anexo 4)



CAPITULO V

RESULTADOS

RESULTADOS

Tabla 1. Características generales de la muestra estudiada. Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia en Cuenca-Ecuador en el período Diciembre 2020-Mayo 2021.

Variables	n	%
Sexo		
Hombre	61	38,9
Mujer	96	61,1
Grupo etario		
<40 años	43	27,4
40-59 años	61	38,9
60 años y más	53	33,8
Residencia		
Urbano	128	81,5
Rural	29	18,5
Instrucción		
Primaria	49	31,2
Secundaria	43	27,4
Tercer nivel	51	32,5
Cuarto nivel	14	8,9
Agua potable		
Si	147	93,6
No	10	6,4
Alcantarillado		
Si	144	91,7
No	13	8,3
Desparasitación		
No realiza	51	32,5
Cada 6 meses	34	21,7
Cada 1 año	52	33,1
Cada 2 años	20	12,7
Total	157	100,0

La mayoría de los pacientes fueron mujeres con el 61,1% (n=96). El grupo etario más frecuente fue el de 40 a 59 años con el 38,9% (n=61) seguido de 60 años y más con el 33,8% (n=53). La residencia urbana fue la más prevalente con el 81,5%. En cuanto al nivel de instrucción el 32,5% (n=51) de los pacientes tuvo un nivel educativo de tercer nivel, seguido de educación primaria con el 31,2% (n=49), educación secundaria con el 27,4% (n=43) y por último el cuarto nivel con 8,9% (n=14). La mayoría de los pacientes disponía de agua potable y alcantarillado con el 93,6% (n=147) y 91,7% (n=144) respectivamente. El 32,5% (n=51) de los pacientes no realiza desparasitación.



Tabla 2. Descripción de los resultados de las pruebas diagnósticas para H. Pylori. Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia en Cuenca-Ecuador en el período Diciembre 2020-Mayo 2021.

Variables	n	%
Tinción Gram		
Positivo	35	22,3
Negativo	118	75,2
No concluyente	4	2,5
Tinción Giemsa		
Positivo	39	24,8
Negativo	118	75,2
Test de Urea		
Positivo	49	31,2
Negativo	108	68,8
Cultivo 48 h		
Positivo	20	12,7
Negativo	137	87,3
Total	157	100,0

El test de Urea fue el que detectó más positivos con 31,2% (n=49), seguido por la tinción de Giemsa con 24,8% (n=39), tinción de Gram con 22,3% y en menor frecuencia el cultivo con 12,7% (n=20).



Tabla 3. Concordancia de la tinción de Gram, Giemsa y test de la Urea con respecto cultivo para el diagnóstico de H. Pylori. Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia en Cuenca-Ecuador en el período Diciembre 2020-Mayo 2021.

	Positivo		Cultivo 48 h Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Tinción Gram						
Positivo	17	11,1	18	11,8	35	22,9
Negativo	2	1,3	116	75,8	118	77,1
Total	19	12,4	134	87,6	153	100,0
<i>K (p)*</i>			0,559 (<0,0001)			
Tinción Giemsa						
Positivo	17	10,8	22	14,0	39	24,8
Negativo	3	1,9	115	73,2	118	75,2
Total	20	12,7	137	87,3	157	100,0
<i>K (p)*</i>			0,487 (<0,0001)			
Test Urea						
Positivo	20	12,7	29	18,5	49	31,2
Negativo	0	0	108	68,8	108	68,8
Total	20	12,7	137	87,3	157	100,0
<i>K (p)*</i>			0,490 (<0,0001)			

* Prueba de concordancia mediante la Kappa (*K*) de Cohen. Estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$.

Todos los test diagnósticos para H. pylori (Tinción de Gram, Giemsa y Test de Urea) mostraron una kappa de Cohen mayor a 0,4 con una concordancia estadísticamente significativa con respecto al cultivo.



Tabla 4. Patrón de resistencia bacteriana en cultivos positivos para H. Pylori. Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia en Cuenca-Ecuador en el período Diciembre 2020-Mayo 2021.

Variables	n	%
Claritromicina		
Sensible	15	78,9
Resistente	4	21,1
Metronidazol		
Sensible	7	36,8
Resistente	12	63,2
Amoxicilina		
Sensible	13	68,4
Resistente	6	31,6
Amoxicilina 25		
Sensible	14	73,7
Resistente	5	26,3
Levofloxacin		
Sensible	18	100,0
Resistente	0	0
Azitromicina		
Sensible	15	83,3
Resistente	3	16,7

El menor porcentaje de resistencia se observó en la levofloxacin (0%), seguido de la azitromicina con 16,7%; claritromicina 21,1%; amoxicilina 25 26,3%; amoxicilina 31,6% y con mayor porcentaje de resistencia el metronidazol con 63,2%.



Tabla 5. Relación entre la resistencia bacteriana en cultivos positivos para H. Pylori y las variables del estudio. Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia en Cuenca-Ecuador en el período Diciembre 2020-Mayo 2021.

	Claritromicina				Metronidazol				Amoxicilina				Amoxicilina 25				Azitromicina			
	Sensible n	%	Resistente n	%	Sensible n	%	Resistente n	%	Sensible n	%	Resistente n	%	Sensible n	%	Resistente n	%	Sensible n	%	Resistente n	%
Sexo																				
Hombre	4	80,0	1	20,0	1	20,0	4	80,0	2	40,0	3	60,0	3	60,0	2	40,0	3	60,0	2	40,0
Mujer	11	78,6	3	21,4	6	42,9	8	57,1	11	78,6	3	21,4	11	78,6	3	21,4	12	92,3	1	7,7
$X^2 (p)^*$	0,005 (0,946)				0,827 (0,363)				2,537 (0,111)				0,655 (0,418)				2,714 (0,099)			
Edad																				
<40 años	7	87,5	1	12,5	2	25,0	6	75,0	6	75,0	2	25,0	7	87,5	1	12,5	6	75,0	2	25,0
40-59 años	6	85,7	1	14,3	5	71,4	2	28,6	6	85,7	1	14,3	6	85,7	1	14,3	7	100,0	0	0
60 años y más	2	50,0	2	50,0	0	0	4	100,0	1	25,0	3	75,0	1	25,0	3	75,0	2	66,7	1	33,3
$X^2 (p)^*$	2,562 (0,278)				6,414 (0,040)				4,620 (0,099)				6,199 (0,045)				2,400 (0,301)			
Residencia																				
Urbano	11	73,3	4	26,7	6	40,0	9	60,0	10	66,7	5	33,3	11	73,3	4	26,7	11	78,6	3	21,4
Rural	4	100,0	0	0	1	25,0	3	75,0	3	75,0	1	25,0	3	75,0	1	25,0	4	100,0	0	0
$X^2 (p)^*$	1,351 (0,245)				0,305 (0,581)				0,101 (0,750)				0,005 (0,946)				1,029 (0,310)			
Instrucción																				
Primaria	5	83,3	1	16,7	2	33,3	4	66,7	4	66,7	2	33,3	4	66,7	2	33,3	5	83,3	1	16,7
Secundaria	5	71,4	2	28,6	2	28,6	5	71,4	6	85,7	1	14,3	6	85,7	1	14,3	6	100,0	0	0
Tercer nivel	4	80,0	1	20,0	3	60,0	2	40,0	3	60,0	2	40,0	3	60,0	2	40,0	4	80,0	1	20,0
Cuarto nivel	1	100,0	0	0	0	0	1	100,0	0	0	1	100,0	1	100,0	0	0	0	0	1	100,0
$X^2 (p)^*$	0,578 (0,902)				1,973 (0,578)				3,308 (0,347)				1,515 (0,679)				6,240 (0,100)			
Agua																				
Si	12	80,0	3	20,0	6	40,0	9	60,0	11	73,3	4	26,7	12	80,0	3	20,0	11	78,6	3	21,4
No	3	75,0	1	25,0	1	25,0	3	75,0	2	50,0	2	50,0	2	50,0	2	50,0	4	100,0	0	0
$X^2 (p)^*$	0,048 (827)				0,305 (0,581)				0,796 (0,372)				1,466 (0,226)				1,029 (0,310)			
Alcantarillado																				
Si	12	75,0	4	25,0	6	37,5	10	62,5	11	68,8	5	31,3	12	75,0	4	25,0	12	80,0	3	20,0
No	3	100,0	0	0	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3	2	66,7	1	33,3	3	100,0	0	0
$X^2 (p)^*$	0,950 (0,330)				0,019 (0,891)				0,005 (0,943)				0,090 (0,764)				0,720 (0,396)			
Desparasitación																				
No	6	100,0	0	0	2	33,3	4	66,7	3	50,0	3	50,0	4	66,7	2	33,3	5	83,3	1	16,7
Si	9	69,2	4	30,8	5	38,5	8	61,5	10	76,9	3	23,1	10	76,9	3	23,1	10	83,3	2	16,7
$X^2 (p)^*$	2,338 (0,126)				0,046 (0,829)				1,377 (0,241)				0,223 (0,637)				0,001 (0,999)			

* Prueba de Chi cuadrado de Pearson. Asociación estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la resistencia al metronidazol ($X^2=6,414$; $p=0,040$) y amoxicilina 25 ($X^2=6,199$; $p=0,045$), en donde los sujetos con mayor edad (60 años y más) tuvieron mayor prevalencia de resistencia bacteriana (100% de resistencias al metronidazol y 75,0% de resistencias a la amoxicilina). El resto de variables no mostraron una asociación estadísticamente significativas con respecto a la resistencia antimicrobiana.



CAPITULO VI

DISCUSIÓN

La *H. pylori* se trata de una bacteria microaerofílica, multiflagelada y Gram negativa que coloniza e infecta la mucosa gástrica, causando una de las infecciones crónicas más comunes en los humanos. La prevalencia de esta infección varía dependiendo del grado de desarrollo del país, siendo de <40% en los países del primer mundo y del 60% -90% en países en vías de desarrollo (14). La infección por este agente ha sido ampliamente asociada a diferentes patologías como la úlcera péptica, gastritis crónica, adenocarcinoma y linfoma de estómago, entre otras (2), siendo rutinariamente tratada con IBP más antibioticoterapia con nitroimidazoles, macrólidos, amoxicilina y/o tetraciclinas (55). Sin embargo, como toda estrategia terapéutica basada en antimicrobianos, la terapia contra *H. pylori* no es exenta de resistencia, de hecho, está reportado en la literatura que las tasas de resistencia varían desde el 10% hasta el 70%, dependiendo del antibiótico administrado y de la zona geográfica (56). Así, la resistencia del *H. pylori* es un problema en auge a nivel mundial y representa la principal causa de fallos en la erradicación con los esquemas actuales. Ante esta problemática, la presente investigación pretende realizar un análisis de la frecuencia de resistencia antibiótica y sus factores asociados en pacientes con infección por *Helicobacter Pylori* en el Centro de especialidades: Gastroenterología, hepatología y endoscopia.

En este estudio se encontró que la muestra estaba conformada principalmente por pacientes del sexo femenino, de 40-59 años, con residencia urbana y con un grado de instrucción del tercer nivel. Además, también resulta importante resaltar que más del 90% de los sujetos contaban con agua potable y con acceso al servicio de alcantarillado, aunque solo un tercio de la muestra se desparasitaba 1 vez al año, mientras que el otro tercio no acostumbraba a desparasitarse de manera rutinaria. Por su parte, Albán Olaya y cols. (57) realizaron un estudio observacional y prospectivo para evaluar la incidencia de resistencia al tratamiento convencional de *H. pylori*, reportando que en su muestra predominaron los individuos del sexo femenino, de 36-45 años, con un promedio de edad de 37,14 años. Así mismo, Camarena y Khoury (58) llevaron a cabo un estudio que incluyó a 110 pacientes, donde analizaron la resistencia antibiótica de *H. pylori*, informando que su muestra estuvo constituida primordialmente por mujeres, con un promedio de edad de 45 años y un rango de 18-79 años. En relación al lugar de residencia, los hallazgos del presente estudio



coinciden con lo reportado por Contreras y cols. (6) en donde también predominaron los pacientes provenientes de la región urbana en comparación a la rural. Por su parte, Arias y cols. (20) reportaron que en su muestra, el 56,4% de los pacientes contaban con servicio de agua potable, mientras que el 49,2% contaban con servicios de alcantarillado, cifras significativamente menores a lo observado en el presente estudio.

Ahora bien, en cuanto a la capacidad de diagnosticar infección por *H. pylori* se encontró que el test de urea fue el que más casos positivos detectó, seguido por la técnica de tinción de Giemsa, tinción de Gram y por el cultivo de 48 horas. Además, en el presente reporte también se halló que todas las pruebas diagnósticas tuvieron buen grado de concordancia al compararlo con el cultivo de 48 horas. De manera similar, Camarena y Khoury (58) reportaron un grado de concordancia del 89% entre el test de la ureasa y el cultivo. Por su parte, Al-Ali y cols. (59) informaron que de 261 biopsias realizada, el 43,7% produjo crecimiento de *H. pylori* en los cultivos, mientras que con la prueba rápida de ureasa se obtuvo un 56,4% de positividad. Además, también reportaron que, al comparar los métodos diagnósticos bacteriológicos con el cultivo y el test de ureasa rápida, se obtuvo un grado de concordancia de 41,8% y de 54,6%, respectivamente. Finalmente, basándose en los hallazgos de su estudio, Pandya y cols. (60) concluyen que en comparación con la histología y la PCR, la tinción de Gram es un medio preferido, asequible, confiable y simple para identificar *H. pylori*.

Al evaluar el patrón de resistencia bacteriana en cultivos positivos de *H. pylori*, se observó que el metronidazol fue por mucho el antibiótico con mayor porcentaje de resistencia, seguido de la amoxicilina, la claritromicina y la azitromicina, aunque en estos tres últimos fármacos el porcentaje de resistencia fue de dos hasta tres veces menor que el observado en el metronidazol. También resalta el hecho de que en este estudio se encontró que el 100% de las cepas de *H. pylori* cultivadas fueron sensibles a la levofloxacina. De manera similar, Camarena y Khoury (58) informaron una prevalencia de resistencia antimicrobiana del 27% para la amoxicilina/ac. clavulánico y del 14% para la claritromicina, mientras que la levofloxacina presentó una sensibilidad del 100%. Por su parte, Trespacios y cols. (61) reportaron una tasa de resistencia del 81% para metronidazol, del 17% para claritromicina y apenas del 3% para amoxicilina, en una muestra de 79 pacientes con infección de *H. pylori* confirmada. Así mismo, en otro estudio de este mismo grupo de investigación, se encontró que la prevalencia de resistencia a la levofloxacina fue del 27%, cifra que discrepa a lo observado en el presente reporte (62). Mientras que, Figueroa y



cols. (63) reportaron una tasa de resistencia de 20% a la amoxicilina, prevalencia que fue inferior a lo observado en este estudio.

Vallejos y cols. (64) condujeron un estudio que incluyó 36 pacientes para determinar la prevalencia de resistencia de diferentes antibióticos en *H. pylori*, reportando que el metronidazol fue el fármaco con mayor resistencia (44,9%) seguido de la claritromicina (20%); al igual que Henao y cols. (65) quienes reportaron que el metronidazol alcanzó una prevalencia de resistencia del 72%, mientras que la de claritromicina fue del 15% (66). La alarmante tasa de resistencia al metronidazol encontrada en este estudio y los otros citados previamente, puede deberse al uso frecuente de este fármaco en distintos tipos de infecciones, o bien, a la utilización de diferentes métodos para la determinación de la resistencia antibiótica.

De manera similar, Albán Olaya y cols. (57) reportaron una tasa de resistencia del 20% en una estrategia terapéutica basada en amoxicilina, claritromicina y omeprazol/lanzoprazol durante 14 días. Los autores exponen que probablemente la claritromicina sea la responsable de esta tasa de resistencia, lo que contrasta con lo hallado en este estudio, donde la amoxicilina tuvo mayor prevalencia de resistencia en comparación al macrólido. En este sentido, el grupo de Albán Olaya exponen que la baja resistencia a la claritromicina probablemente se deba a la predominante condición rural de residencia de su muestra, lo cual pudiera limitar la accesibilidad a la antibioticoterapia durante la infancia, o bien, debido a que en estas zonas suelen usar la fitoterapia con mayor recurrencia. También exponen que quizás las cepas autóctonas de esa región rural, probablemente no hayan adquirido la habilidad de mutar para la fusión de plasmidios de defensa contra la claritromicina (57).

No obstante, la resistencia a la claritromicina puede alcanzar tasas de hasta 50%, siendo no completamente claro las causas de esta variación. Algunos autores han propuesto que quizás la resistencia a este macrólido sea debido al efecto mutagénico del metronidazol, al ser un nitroimidazol de amplio uso, o bien, debido al uso indiscriminado de macrólidos (64,67). En este sentido, la resistencia a metronidazol y a claritromicina es significativo en el manejo de la infección por *H. pylori*, ya que la resistencia a este nitroimidazol reduce la eficacia hasta en un 50% de las terapias triples y cuádruples, mientras que la resistencia a claritromicina reduce la eficacia en 37% a 70% (68,69).



Una explicación general de la aparición de resistencia antimicrobiana en *H. pylori*, es la inevitable prescripción de macrólidos o nitroimidazoles para otras enfermedades infecciosas, tales como las respiratorias en el caso de la claritromicina/azitromicina, o las parasitarias, ginecológicas y dentales en el caso del metronidazol. Misma situación se reporta en el caso de la amoxicilina, β -lactámico ampliamente indicado en infecciones de piel, respiratorias, dentales, urinarias, etc. Asimismo, un factor de riesgo asociado a la resistencia, es el cumplimiento incompleto de la terapia contra *H. pylori*, bien sea por falta de adherencia al esquema de administración o a algunos de los antibióticos de la terapia triple o cuádruple (70).

Finalmente, en este estudio se encontró que la edad se asoció significativamente con la resistencia al metronidazol y a la amoxicilina 25, observándose una mayor proporción de resistencia en los sujetos con 60 años y más. Vallejos y cols. (64) también reportaron que la resistencia a metronidazol fue significativamente mayor en los sujetos mayores a 60 años, mientras que la claritromicina no presentó un patrón de resistencia definido en relación a los grupos etarios. En contraste, en el estudio de Gomollón y cols. (71) se observó que en los pacientes sin tratamiento previo de erradicación de *H. pylori*, hubo una mayor proporción de resistencia a la claritromicina en aquellos mayores de 40 años, resultado no observado en el caso del metronidazol. Estos hallazgos sugieren que la edad podría ser un factor de riesgo para la resistencia antimicrobiana, lo cual podría deberse que a medida que se avanza en edad, mayor es la frecuencia del uso de antibióticos. Ahora bien, a pesar del documentado factor de riesgo que representa el consumo de agua no tratada o no potable, la ausencia de alcantarillado para aguas servidas o el uso indiscriminado del metronidazol como antiparasitario (49,50), estas variables no tuvieron una asociación significativa con la resistencia antimicrobiana en este estudio.



CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

- Entre las características generales más prevalentes de la muestra, se posicionó el sexo femenino, los individuos de 40-59 años, la residencia urbana y el grado de instrucción del tercer nivel. Más del 90% de los pacientes contaban con agua potable y con acceso al servicio de alcantarillado, mientras que solo un tercio de la muestra se desparasitaba 1 vez al año.
- La frecuencia de infección por *H. pylori* fue de 31,2% según el test de urea, de 24,8% según la técnica de tinción de Giemsa, de 22,3% con la tinción de Gram y de 12,7% con el cultivo de 48 horas.
- El número de cultivos positivos en medio selectivo de *H. pylori*, tuvo concordancia significativa con los resultados de su identificación a través de la tinción con Gram, con Giemsa y con el test de urea.
- El metronidazol fue el antibiótico con mayor tasa de resistencia con 63,2%, seguido de la amoxicilina con 31,6%, amoxicilina 25 con 26,3%, claritromicina 21,1% y azitromicina con 16,7%. Por su parte, la levofloxacina presentó una sensibilidad del 100%.
- La resistencia al metronidazol y a la amoxicilina 25 solo se asoció significativamente con la edad de los pacientes, siendo mayor en aquellos con edades superiores a los 60 años.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda el uso de levofloxacina y azitromicina como primera opción en la terapia de rescate de *H. pylori* en caso de fracaso de la terapia convencional en la población estudiada, mientras se desaconseja la indicación de metronidazol, ya que este podría afectar negativamente la eficacia del tratamiento.
- Se recomienda el uso de levofloxacina y azitromicina como parte del tratamiento de primera línea de *H. pylori* en pacientes mayores a 60 años en la población estudiada, mientras se desaconseja la indicación de amoxicilina, ya que este podría afectar negativamente la eficacia del tratamiento.
- Se recomienda el diseño de estudios observacionales y prospectivos, que indaguen en otros factores sociodemográficos, clínicos, personales, familiares, de hábitos y costumbres



higiénicas, así como de uso previo de antimicrobianos, de forma que se pueda identificar más detalladamente los factores que contribuyen al desarrollo de resistencia antibiótica en *H. pylori*.



CAPITULO VIII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. enero de 2017;66(1):6-30.
2. Reyes Chacón JA, Guzmán Guerrero KV, Pacheco Tigselema RE, Pazmiño Quirós GF, Morales Ñacato EJ, Escalante Vanoni LS. Susceptibilidad antibiótica de *Helicobacter pylori*: un estudio de prevalencia en pacientes con dispepsia en Quito-Ecuador. *Rev Colomb Gastroenterol*. 19 de Diciembre de 2017;32(4):305.
3. Laserna Estrada AF, Barahona Correa JE, Alba Talero LH. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori*: apreciación crítica de la literatura. *UNIVMED*. 26 de julio de 2018;59(3):1-13.
4. Ogata SK, Gales AC, Kawakami E. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* isolates from Brazilian children and adolescents: comparing agar dilution, E-test, and disk diffusion. *Braz J Microbiol*. Diciembre de 2014;45(4):1439-48.
5. Rodríguez-García JL, Carmona-Sánchez R. Dispepsia funcional y dispepsia asociada a infección por *Helicobacter pylori*: ¿son entidades con características clínicas diferentes? *Revista de Gastroenterología de México*. julio de 2016;81(3):126-33.
6. Contreras M, Reyes N, Michelangeli F, Fernández-Delgado M, Rojas H, García-Amado MA. *Helicobacter pylori* Infection in Rural and Urban Dyspeptic Patients from Venezuela. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 7 de octubre de 2015;93(4):730-2.
7. Kasai K, Kobayashi R. The Stomach Spirochete Occurring in Mammals. *The Journal of Parasitology*. septiembre de 1919;6(1):1.
8. Marshall B. A Brief History of the Discovery of *Helicobacter pylori*. En: Suzuki H, Warren R, Marshall B, editores. *Helicobacter pylori* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2016 [citado 9 de septiembre de 2020]. p. 3-15. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-55705-0_1



9. Bayona Rojas MA. Condiciones microbiológicas para el cultivo de *Helicobacter pylori*. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2013;28:94-9.
10. Cervantes-García E. *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2016;(63):10.
11. Khoder G, Muhammad J, Mahmoud I, Soliman S, Burucoa C. Prevalence of *Helicobacter pylori* and Its Associated Factors among Healthy Asymptomatic Residents in the United Arab Emirates. *Pathogens*. 1 de marzo de 2019;8(2):44.
12. Pinto Jean. Resistencia primaria de *helicobacter pylori* a amoxicilina, claritromicina, metronidazol, doxiciclina y levofloxacina en pacientes recién diagnosticados en la e.s.e. Hospital universitario del caribe de cartagena. Universidad de Cartagena; 2018.
13. Mamishi S, Eshaghi H, Mahmoudi S, Bahador A, Hosseinpour Sadeghi R, Najafi M, et al. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples. *null*. 2 de enero de 2016;73(1):38-43.
14. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. septiembre de 2017;22:e12403.
15. Egorov AI, Sempértégui F, Estrella B, Egas J, Naumova EN, Griffiths JK. The effect of *Helicobacter pylori* infection on growth velocity in young children from poor urban communities in Ecuador. *International Journal of Infectious Diseases*. septiembre de 2010;14(9):e788-91.
16. Araf LN, Pereira CA de B, Machado RS, Raguza D, Kawakami E. *Helicobacter pylori* and Iron-deficiency Anemia in Adolescents in Brazil: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. octubre de 2010;51(4):477-80.
17. Vásquez PCV. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y asociación con patologías gástricas en pacientes adultos de chequeo ejecutivo desde enero del 2010 hasta septiembre del 2012 del Hospital Metropolitano de Quito- Ecuador. *USFQ*. 2013;84.
18. Ayala Tania. Comparación entre el estudio por Inmunocromatografía y el Histopatológico para la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes de edades entre 30 a 50 años del área de Gastroenterología del Hospital del Día IESS Sangolquí en el período febrero – junio del 2017



[Internet]. Universidad Central del Ecuador; 2017 [citado 19 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/16546/1/T-UCE-0014-CME-031.pdf>

19. Domínguez DRR. Prevalencia de infección por *h. Pylori* en una población de nivel socioeconómico medio y alto. 2013;5.
20. Arias G., Arévalo E., Charry R. Prevalencia del *Helicobacter pylori* y factores asociados en escolares de la etnia Shuar del cantón Sucúa –Morona Santiago, 2014. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. 2015;3(33):9.
21. Zhou J-T, Li C-L, Tan L-H, Xu Y-F, Liu Y-H, Mo Z-Z, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* and Its Associated Urease by Palmatine: Investigation on the Potential Mechanism. Gonzalez-Bello C, editor. PLoS ONE. 3 de enero de 2017;12(1):e0168944.
22. Zhang R-G. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of gastric carcinoma. WJGP. 2016;7(1):97
23. Torres Jiménez F, Torres Bayona C, Universidad Libre. Molecular pathophysiology in infection by *Helicobacter pylori*. sun. 15 de diciembre de 2016;32(3):500-12.
24. Leyva LM, Aleaga YM, Rodríguez BL, Zamora OR, González SRM. Presencia del gen *cagA* y de la citotoxina *vacA* del *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos. :9.
25. Gravina AG, Zagari RM, Musis CD, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. WJG. 7 de agosto de 2018;24(29):3204-21.
26. Brito BB de, Silva FAF da, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. WJG. 7 de octubre de 2019;25(37):5578-89.
27. Diagnóstico y Tratamiento de Úlcera Péptica Aguda Complicada. México: Secretaría de Salud; 5 de octubre de 2015.
28. John S, Baltodano JD, Mehta N, Mark K, Murthy U. Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? Gastroenterology Report. 1 de agosto de 2018;6(3):215-20.



29. Marques AR, Sousa L, Mendes M, Apolinário I. Immune thrombocytopenia associated with *Helicobacter pylori* – unclear associative mechanisms. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. julio de 2019;41(3):272-4.
30. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 15 de agosto de 2021;149(4):778-89.
31. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-1181. doi:10.1097/00000478-199610000-00001
32. Ortiz-Martínez MÁ, Salazar-Valdez ORL, Brito-Zurita OR, Abundis-Castro L, García-Bajeca HC, Gutiérrez-López HSJ, et al. Detección de *Helicobacter pylori* en niños con los métodos de Gram, Giemsa y Warthing-Starry, inicialmente negativos con otras técnicas histológicas. :3.
33. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Annals of Translational Medicine*. 2015;3(1):8.
34. García EC. Diagnóstico y tratamiento de infecciones causadas por *Helicobacter pylori*. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2016;(63):11.
35. Ordoñez JSF, Regino WO. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. :8.
36. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl AG, Gisbert JP. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori*. :12.
37. García DRA, Héctor DMV, Díaz DMM, Wilson DIL, Huerta LAP. New challenges in the treatment of the infection for *helicobacter pylori*. :14.
38. Wang D, Guo Q, Yuan Y, Gong Y. The antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to five antibiotics and influencing factors in an area of China with a high risk of gastric cancer. *BMC Microbiol*. Diciembre de 2019;19(1):152.
39. Kouitcheu Mabeku LB, Eyoum Bille B, Tepap Zemnou C, Tali Nguefack LD, Leundji H. Broad spectrum resistance in *Helicobacter pylori* isolated from gastric biopsies of patients with



dyspepsia in Cameroon and efflux-mediated multiresistance detection in MDR isolates. *BMC Infect Dis.* diciembre de 2019;19(1):880.

40. Otero R William, Gómez Z Martín, Otero P Lina, Trespalacios R Alba. *Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018?*. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2018 Ene [citado 2020 Sep 10]; 38(1): 54-63. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100009&lng=es.wang

41. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378:507–14.

42. British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). *Methods for antimicrobial susceptibility testing. Additional information Susceptibility testing of Helicobacter pylori.* Versión 12 Mayo 2013.

43. Chisholm S A , Teare E L , Davies K , Owen R J . Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005). *Euro Surveill.* 2007;12(7):pii=721. <https://doi.org/10.2807/esm.12.07.00721-en>

44. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Metronidazole or Clarithromycin in the United States. *Archives of Internal Medicine.* 14 de mayo de 2001;161(9):1217-20.

45. Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, Spassova Z, Nikolov R, Davidkov L, et al. Evaluation of clinical and socio-demographic risk factors for antibacterial resistance of *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *Journal of Medical Microbiology.* 1 de enero de 2009;58(1):94-100.

46. Pajares García J. M., Pajares-Villarroya R., Gisbert J. P.. *Helicobacter pylori: resistencia a los antibióticos.* *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2007 Feb [citado 2020 Oct 29]; 99(2): 63-70. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000200001&lng=es.

47. Han R, Lu H, Jiang M-W, Tan K-W, Peng Z, Hu J-L, et al. H. pylori and Distribution of CYP2C19 Gene Polymorphism in. *Gastroenterology Research and Practice.* :7.



48. Almeida N, Romãozinho JM, Donato MM, Luxo C, Cardoso O, Cipriano MA, et al. Helicobacter pylori antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. *Clinical Microbiology and Infection*. noviembre de 2014;20(11):1127-33.
49. Zurita G, Zurita J, Oñate X, Espinosa Y. Patrones de resistencia secundaria de Helicobacter Piloryi a metronidazol y claritromicina en Quito. *Hospital Vozandes Quito Ecuador*. 2001;26(2):23-6.
50. Gnida A, Felis E, Ziemińska-Buczyńska A, Łuczkiewicz A, Surmacz-Górska J, Olańczuk-Neyman K. Evidence of mutations conferring resistance to clarithromycin in wastewater and activated sludge. *3 Biotech*. enero de 2020;10(1):7.
51. Carreño D. Helicobacter pylori in water sources and food products: a constant public health problem. Pontificia Universidad Javeriana, Chemistry Department., Sciences Faculty. 2018. 3(1):17.
52. Ranjbar R, Khamesipour F, Jonaidi-Jafari N, Rahimi E. Helicobacter pylori in bottled mineral water: genotyping and antimicrobial resistance properties. *BMC Microbiol*. diciembre de 2016;16(1):40.
53. Valle. Et.al. Manual de Bacteriología y Micología Médicas [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México; marzo de 2020. Citado el 22 de Diciembre de 2020. Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/wpcontent/Portal2015/Licenciaturas/qfb/manuales/8Manual_Bacteriologia_Micologia_Medicas.pdf
54. Oxoid. Oxoid product specification helicobacter pylori selective agar [Internet]. Oxoid; 2008 [citado 21 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/PB0398A.pdf>
55. Yang J-C, Lu C-W, Lin C-J. Treatment of Helicobacter pylori infection: current status and future concepts. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5283-93.
56. Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. Helicobacter pylori drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(8):819-27.



57. Albán Olaya HMA, Medina Rodríguez CM, Urquiaga Melquiades TU, Hoyos Bravo S, Díaz Aliaga A. Incidencia de resistencia a tratamiento convencional de *Helicobacter pylori*, en una población adulta de Cajamarca. *Revista Caxamarca* [Internet]. 2018 [citado 3 de agosto de 2021];17(1-2):103-10. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.pe/index.php/Caxamarca/article/view/50>
58. Camarena J, Khoury L. Hallazgos recientes de *Helicobacter pylori* resistente a antibióticos en la República Dominicana. *Ciencia y Salud* [Internet]. 2019 [citado 3 de agosto de 2021];3(3):25-33. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1543>
59. Al-Ali J, Al-Asfar F, Dhar R, Dhar PM, Kusum K. Diagnostic performance of gastric imprint smear for determination of *Helicobacter pylori* infection. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(10):603
60. Pandya HB, Patel JS, Agravat HH, Patel SB, Thakkar MC. Identification of *Helicobacter pylori* by different conventional staining techniques and its comparison with polymerase chain reaction. *Saudi Med J*. 2013;34(9):942-8.
61. Trespalacios AA, Otero Regino W, Mercado Reyes M. Resistencia de *Helicobacter pylori* a metronidazol, claritromicina y amoxicilina en pacientes colombianos. *Revista colombiana de Gastroenterología* [Internet]. 2010 [citado 3 de agosto de 2021];25(1):31-8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572010000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=es
62. Trespalacios-Rangél AA, Otero W, Arévalo-Galvis A, Poutou-Piñales RA, Rimbara E, Graham DY. Surveillance of Levofloxacin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates in Bogotá-Colombia (2009-2014). *PLoS One*. 2016;11(7):e0160007.
63. Figueroa M, Cortés A, Pazos Á, Bravo LE. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* with chronic gastritis. *biomedica* [Internet]. 15 de septiembre de 2011 [citado 3 de agosto de 2021];32(1):32-42. Disponible en: <http://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/454>
64. Vallejos M. C, Garrido O. L, Cáceres Lillo D, Madrid Silva A, Defilippi Guerra C, Defilippi Cafri C, et al. Prevalencia de la resistencia a metronidazol, claritromicina y tetraciclina en *Helicobacter pylori* aislado de pacientes de la Región Metropolitana. *REVISTA MEDICA DE*



CHILE [Internet]. 2007 [citado 3 de agosto de 2021];135(3):287-93. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/127508>

65. Henao R SC, Otero R W, Ángel A LA, Martínez M JD. Resistencia primaria a metronidazol en aislamientos de *Helicobacter pylori* en pacientes adultos de Bogotá, Colombia. Revista colombiana de Gastroenterología [Internet]. 2009 [citado 3 de agosto de 2021];24(1):10-5. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572009000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es

66. Henao Riveros SC, Quiroga A, Martínez Marín JD, Otero Regino W. Resistencia primaria a la claritromicina en aislamientos de *Helicobacter pylori*. Revista colombiana de Gastroenterología [Internet]. 2009 [citado 3 de agosto de 2021];24(2):110-4. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572009000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es

67. Sisson G, Jeong JY, Goodwin A, Bryden L, Rossler N, Lim-Morrison S, et al. Metronidazole activation is mutagenic and causes DNA fragmentation in *Helicobacter pylori* and in *Escherichia coli* containing a cloned *H. pylori* RdxA(+) (Nitroreductase) gene. J Bacteriol. 2000;182(18):5091-

68. Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut. 2004;53(9):1374-84.

69. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. Ann Intern Med. 2008;148(12):923-31.

70. Mégraud F, Corti R. Resistencia bacteriana del *Helicobacter pylori* en el mundo en el año 2009. Acta Gastroenterológica Latinoamericana [Internet]. 2009 [citado 3 de agosto de 2021];39(4):282-90. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199317368014>

71. Gomollón F, Santolaria S, Sicilia B, Ferrero M, José Reville M, Ducóns J, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina: análisis descriptivo entre 1997 y 2000. Medicina Clínica [Internet]. 2004 [citado 3 de agosto de 2021];123(13):481-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775304745662>



CAPITULO IX

ANEXOS

ANEXO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
EFICACIA DE CLARITROMICINA (15 mcg) EN EL TRATAMIENTO DE H. PILORY	Se definirá como sensible a la claritromicina como la presencia de un halo >21 mm y resistente a la claritromicina como la presencia de un halo <21 mm en el método de Kirby Bauer.	Sensibilidad o resistencia en el método de Kirby Bauer.	Halo de sensibilidad medido en mm.	Sensible Resistente
EFICACIA DE AMOXICILINA (10-25 mcg) EN EL TRATAMIENTO DE H. PILORY	Se definirá como sensible a la amoxicilina como la presencia de un halo >25 mm y resistente a la amoxicilina como la presencia de un halo <25 mm en el método de Kirby Bauer.	Sensibilidad o resistencia en el método de Kirby Bauer.	Halo de sensibilidad medido en mm.	Sensible Resistente
EFICACIA DE METRONIDAZOL (5 mcg) EN EL TRATAMIENTO DE H. PILORY	Para metronidazol se considera sensible a un halo >21 mm, intermedia a un halo de 16 a 21 mm y resistente a un halo <16 mm en el método de Kirby Bauer.	Sensibilidad o resistencia en el método de Kirby Bauer.	Halo de sensibilidad medido en mm.	Sensible Sensibilidad intermedia. Resistente
EFICACIA DE LEVOFLOXACINA (5 mcg) EN EL TRATAMIENTO DE H. PILORY	Se definirá como sensible a la levofloxacina como la presencia de un halo >19 mm y resistente a la claritromicina como la presencia de un halo <17 mm en el método de Kirby Bauer.	Sensibilidad o resistencia en el método de Kirby Bauer.	Halo de sensibilidad medido en mm.	Sensible Resistente
EFICACIA DE AZITROMICINA (15 mcg) EN EL TRATAMIENTO	Se definirá como sensible a la claritromicina como la presencia de un halo >22 mm y resistente a la claritromicina	Sensibilidad o resistencia en el método de	Halo de sensibilidad medido en	Sensible Resistente



DE H. PILORY	como la presencia de un halo <16 mm en el método de Kirby Bauer.	Kirby Bauer.	mm.	
EDAD	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha actual.	Tiempo transcurrido medido en años cumplidos.	Años	Número de años (cuantitativa).
SEXO	Condición orgánica que diferencia al hombre y la mujer	Sexo	Tipo de sexo	Hombre Mujer
ESPACIO GEOGRÁFICO	Lugar de permanencia actual de una persona, donde forma parte de un hogar.	Residencia actual del encuestado	Lugar de residencia	Rural Urbano
NIVEL DE INSTRUCCIÓN	Máximo nivel completo de instrucción recibida en establecimientos educativos	Último grado aprobado	Registro en encuesta	Primaria Secundaria Tercer nivel Cuarto nivel
USO PERIÓDICO DE ANTIPARASITARIOS	Utilización previa de cualquier tratamiento antiparasitario en diferentes rangos de tiempo.	Utilización de antiparasitarios periódicamente.	Registro en encuesta	Sí, c/ 6 meses Sí, c/ 1 año Sí, c/ 2 años No me desparasito periódicamente
DISPONIBILIDAD DE SERVICIO DE AGUA POTABLE	Acceso a agua potable entubada en la vivienda.	Disponibilidad de servicio de agua entubada	Registro en encuesta	Si No
DISPONIBILIDAD DE SERVICIOS DE ALCANTARILLAD	Acceso a servicios de eliminación de agua y	Disponibilidad de servicios de	Registro en encuesta	Si No



O	excretas en la vivienda.	alcantarillado		
---	--------------------------	----------------	--	--



ANEXO 2. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

FORMULARIO #:

SEXO: HOMBRE
MUJER

EDAD:

RESIDENCIA: URBANA
RURAL NIVEL DE INSTRUCCIÓN: PRIMARIA
SECUNDARIA TERCER NIVEL
CUARTO NIVEL

PREGUNTA	RESPUESTA
¿Dispone usted de servicio de agua potable en su residencia actual?	Sí <input type="checkbox"/>
	No <input type="checkbox"/>
¿Dispone usted de servicio alcantarillado en su residencia actual?	Sí <input type="checkbox"/>
	No <input type="checkbox"/>
¿Se desparasita usted de manera regular?	Sí, cada 6 meses <input type="checkbox"/>
	Sí, cada 1 año <input type="checkbox"/>
	Sí, cada 2 años <input type="checkbox"/>
	No me desparasito periódicamente <input type="checkbox"/>

La siguiente sección es destinada únicamente para los investigadores:

ANTIBIÓTICO	RESISTENCIA
Claritromicina 15 mcg	Sí <input type="checkbox"/>
	No <input type="checkbox"/>
Metronidazol 5 mcg	Sí <input type="checkbox"/>
	No <input type="checkbox"/>
Amoxicilina 10 mcg	Sí <input type="checkbox"/>
	No <input type="checkbox"/>
Amoxicilina 25 mcg	Sí <input type="checkbox"/>
	No <input type="checkbox"/>
Levofloxacina 5 mcg	Sí <input type="checkbox"/>
	No <input type="checkbox"/>
Azitromicina 15 mcg	Sí <input type="checkbox"/>
	No <input type="checkbox"/>



ANEXO 3. FORMULARIO DE CONSETIMIENTO INFORMADO

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación: FRECUENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RESISTENCIA A LA CLARITROMICINA, AMOXICILINA, METRONIDAZOL, LEVOFLOXACINA Y AZITROMICINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL CENTRO DE ESPECIALIDADES: GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y ENDOSCOPIA EN CUENCA-ECUADOR EN EL PERÍODO DICIEMBRE 2020-MAYO 2021.

Datos del equipo de investigación:

	Nombres completos	# de cédula	Institución a la que pertenece
Investigador Principal	Juan Daniel Pesántez Araujo Diego Enrique Tobar Lima	01068154723 0106041833	Universidad de Cuenca

¿De qué se trata este documento?

Usted está invitado(a) a participar en este estudio que se realizará en el “Centro de especialidades: Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia”. En este documento llamado "consentimiento informado" se explica las razones por las que se realiza el estudio, cuál será su participación y si acepta la invitación. También se explica los posibles riesgos, beneficios y sus derechos en caso de que usted decida participar. Después de revisar la información en este Consentimiento y aclarar todas sus dudas, tendrá el conocimiento para tomar una decisión sobre su participación o no en este estudio. No tenga prisa para decidir. Si es necesario, lleve a la casa y lea este documento con sus familiares u otras personas que son de su confianza.

Introducción

En el estudio se investigará la frecuencia y factores de riesgo de la resistencia a la claritromicina, amoxicilina, metronidazol, levofloxacina y azitromicina en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* en el centro de especialidades: gastroenterología, hepatología y endoscopia. Esto se realiza teniendo en mente el limitado conocimiento sobre los perfiles de resistencia del *Helicobacter Pylori* a nivel local, siendo por lo tanto necesario profundizar el conocimiento en esta área para asegurar el manejo más adecuado posible de la patología del paciente. El paciente tiene la posibilidad de participar en este estudio puesto que requiere una endoscopia digestiva alta por razones relacionadas o no a la infección por *Helicobacter Pylori*, dentro del tiempo en el que se realiza el estudio.

Objetivo del estudio

El objetivo del estudio es determinar la frecuencia y los factores de riesgo relacionados con la resistencia a la claritromicina, amoxicilina, metronidazol, levofloxacina y azitromicina en pacientes con infección por *Helicobacter pylori*, esto se realizará en el “Centro de especialidades: Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia” dentro del periodo comprendido entre noviembre 2020 y marzo 2021.

Descripción de los procedimientos

Este estudio se llevará a cabo mediante la realización de un cultivo y antibiograma de una muestra recolectada de un estudio endoscópico ya realizado previamente, y la recolección de información mediante una encuesta. Dicho procedimiento no representará costo o riesgo alguno al paciente.

Riesgos y beneficios



Riesgos del estudio.- La presente investigación no implica riesgo alguno, no afectará ningún aspecto de la integridad física ni emocional del paciente. Beneficios.- La información obtenida será utilizada en el beneficio del o de los pacientes que presenten resistencia al esquema terapéutico en estudio.

Otras opciones si no participa en el estudio

La participación de este estudio es estrictamente voluntaria, usted está en libre elección de decidir si desea participar en este estudio sin que eso le perjudique en ninguna forma.

Derechos de los participantes *(debe leerse todos los derechos a los participantes)*

Usted tiene derecho a:

- 1) Recibir la información del estudio de forma clara;
- 2) Tener la oportunidad de aclarar todas sus dudas;
- 3) Tener el tiempo que sea necesario para decidir si quiere o no participar del estudio;
- 4) Ser libre de negarse a participar en el estudio, y esto no traerá ningún problema para usted;
- 5) Ser libre para renunciar y retirarse del estudio en cualquier momento;
- 6) Recibir cuidados necesarios si hay algún daño resultante del estudio, de forma gratuita, siempre que sea necesario;
- 7) Derecho a reclamar una indemnización, en caso de que ocurra algún daño debidamente comprobado por causa del estudio;
- 8) Tener acceso a los resultados de las pruebas realizadas durante el estudio, si procede;
- 9) El respeto de su anonimato (confidencialidad);
- 10) Que se respete su intimidad (privacidad);
- 11) Recibir una copia de este documento, firmado y rubricado en cada página por usted y el investigador;
- 12) Tener libertad para no responder preguntas que le molesten;
- 13) Estar libre de retirar su consentimiento para utilizar o mantener el material biológico que se haya obtenido de usted, si procede;
- 14) Contar con la asistencia necesaria para que el problema de salud o afectación de los derechos que sean detectados durante el estudio, sean manejados según normas y protocolos de atención establecidas por las instituciones correspondientes;
- 15) Usted no recibirá ningún pago ni tendrá que pagar absolutamente nada por participar en este estudio.

Manejo del material biológico recolectado

Se utilizarán muestras de biopsia gástrica obtenidas previamente de un estudio de endoscopia digestiva alta que el paciente requiera para fines diagnósticos en el Centro de Especialidades. Dichas muestras serán posteriormente almacenadas y procesadas en el Laboratorio Dra. Sonia Domínguez siguiendo los respectivos protocolos del laboratorio de almacenamiento y eliminación de muestras biológicas.

Información de contacto

Si usted tiene alguna pregunta sobre el estudio por favor llame al siguiente teléfono 0980262558 que pertenece a Juan Daniel Pesántez Araujo o envíe un correo electrónico a juan.pesantez@ucuenca.edu.ec.

Consentimiento informado

Comprendo mi participación en este estudio. Me han explicado los riesgos y beneficios de participar en un lenguaje claro y sencillo. Todas mis preguntas fueron contestadas. Me permitieron contar con tiempo suficiente para tomar la decisión de participar y me entregaron una copia de este formulario de consentimiento informado. Acepto voluntariamente participar en esta investigación.

Nombres completos del/a participante

Firma del/a participante

Fecha



Nombres completos del testigo *(si aplica)*

Firma del testigo

Fecha

Nombres completos del/a investigador/a

Firma del/a investigador/a

Fecha



ANEXO 4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Meses																																							
	Diciembre				Enero				Febrero				Marzo				Mayo				Mayo				Junio				Julio				Agosto							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
1. Revisión final del protocolo y aprobación																																								
2. Diseño y prueba de instrumentos																																								
3. Recolección de datos																																								
4. Procesamiento y análisis de datos.																																								
5. Informe final																																								



ANEXO 5. PREPARACIÓN DE MEDIO DE CULTIVO AGAR COLUMBIA CON SUPLEMENTO AGAR BLAZER WANG CON SANGRE DE CABALLO AL 7%.

SELECTIVE MEDIUM

A campylobacter medium which can inhibit the growth of *Candida albicans*.

COLUMBIA BLOOD AGAR BASE

Code: CM0331

Formula	gm/litre
Special peptone	23.0
Starch	1.0
Sodium chloride	5.0
Agar	10.0
pH 7.3 ± 0.2	

Directions

Add 39g to 1 litre of distilled water. Boil to dissolve and sterilise by autoclaving at 121°C for 15 minutes.

CAMPYLOBACTER SELECTIVE SUPPLEMENT (BLASER-WANG)

Code: SR0098

Vial contents (each vial is sufficient for 500ml of medium) per litre	per vial
Vancomycin 10.0 mg	5.0 mg
Polymyxin B 2,500 IU	1,250 IU
Trimethoprim 5.0 mg	2.5 mg
Amphotericin B 2.0 mg	1.0 mg
Cephalothin 15.0 mg	7.5 mg

Directions

Reconstitute one vial as directed add the contents of one vial to 500ml of sterile nutrient medium cooled to approximately 50°C prepared from Columbia Agar or Blood Agar Base No.2, with 10% defibrinated horse/sheep blood or 5-7% laked horse blood SR0050, SR0051 or SR0048. Mix gently and pour into sterile Petri dishes.

Description

Campylobacter Selective Supplement Blaser-Wang is based on the formulation of Skirrow¹, but with the addition of amphotericin B and cephalothin². The inclusion of amphotericin B inhibits the growth of *Candida albicans* and cephalothin improves the selectivity of the supplement.

Storage conditions and Shelf life

Store the dehydrated medium at 10-30°C and use before the expiry date on the label. Store the prepared medium at 2-8°C.

Appearance

Dehydrated Medium: Straw coloured, free-flowing powder.
Prepared medium: Opaque red-coloured gel.

References

1. Skirrow M.B. (1977) *BMJ* 2. 9-11.
2. Blaser M.J., Hardesty H.L., Powers B. and Wang W.L.L. (1980) *J. Clin. Micro.* 11. 309-313.

©2001 - 2021 Oxoid Limited, All rights reserved.
Copyright, Disclaimer and Privacy Policy | Conditions of Sale | About Us | Cookies
Thermo Fisher Scientific Inc.



ANEXO 6. FICHA TÉCNICA DE SUPLEMENTO SELECTIVO BLASER-WANG

BT-SPEC-0465

Distribution: Central File

Date: 25/01/10

Supersedes: 26/08/04

OXOID QUALITY ASSURANCE
PRODUCT SPECIFICATIONCAMPYLOBACTER SELECTIVE SUPPLEMENT
(Blaser-Wang)

SR0098E

Formula

Vial contents (each vial is sufficient to supplement 500ml of medium)

Vancomycin	5.0 mg
Polymyxin B	1,250 IU
Trimethoprim	2.5 mg
Amphotericin B	1.0 mg
Cephalothin	7.5 mg

Description

A selective supplement for the isolation of *Campylobacter* species.

Directions

Aseptically add 2ml of sterile distilled water to 1 vial and mix gently to dissolve. Avoid frothing.
Aseptically add the vial contents to 500ml of sterile medium, prepared from Brucella Agar Base (CM0169), Columbia Blood Agar Base (CM0331) or Blood Agar Base No.2 (CM0271), cooled to 50°C and enriched with 10% v/v Sheep Blood (SR0051) or 5-7% v/v Laked Horse Blood (SR0048). Mix well and pour into sterile Petri dishes.

Physical Characteristics

Pale yellow pellet
Sterility - passes test

Microbiological Tests Using Optimum Dilution

Tested in Columbia Blood Agar Base CM0331 enriched with 7% v/v laked horse blood

Reactions after incubation at 42°C for 48 hours under microaerophilic conditions
(for details, refer to Oxoid Manual - Atmosphere Generation Systems)

Medium is challenged with 10-100 colony-forming units

<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC® 33291	1-2mm grey/brown colonies, with or without red medium
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC® 33560	1-2mm grey/brown colonies, with or without red medium
<i>Campylobacter coli</i>	ATCC® 43478	1-2mm grey/brown colonies, with or without red medium
<i>Campylobacter lari</i>	ATCC® 35221	1-2mm grey/brown colonies, with or without red medium

Medium is challenged with 100-1000 colony-forming units

<i>Candida albicans</i>	ATCC® 10231	No growth to scum growth
-------------------------	-------------	--------------------------

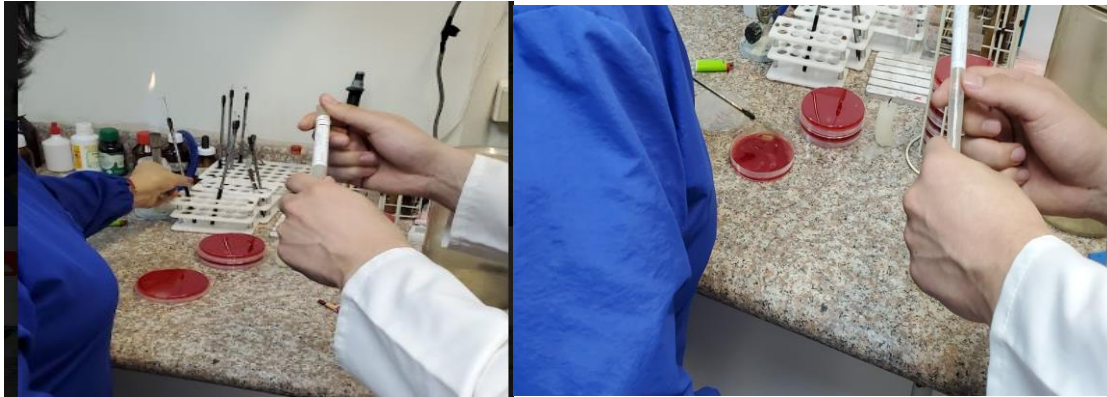


ANEXO 7. PERPARACIÓN DE MEDIO DE CULTIVO AGAR COLUMBIA CON SUPLEMENTO AGAR BLAZER WANG CON SANGRE DE CABALLO AL 7%.

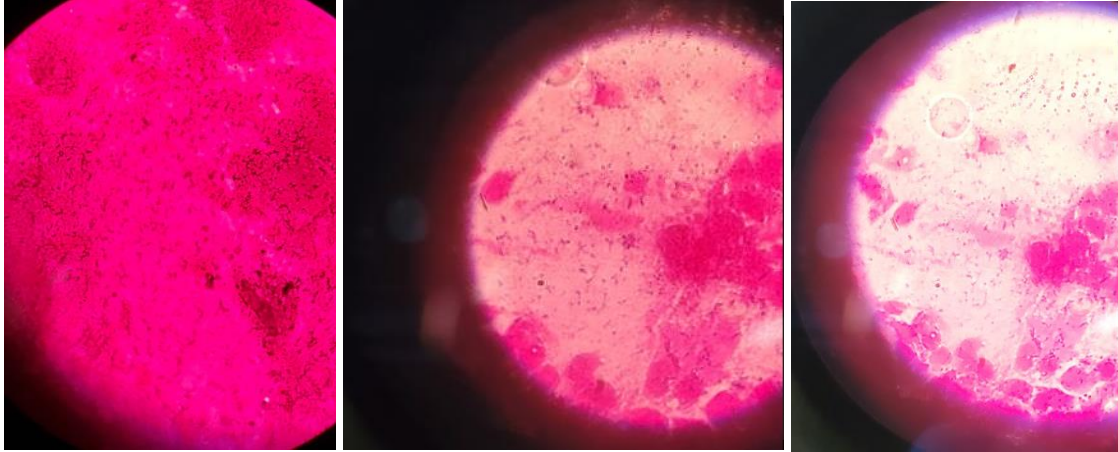




ANEXO 8. CULTIVO DE MUESTRA DE BIOPASIA GÁSTRICA EN MEDIO DE CULTIVO SELECTIVO



ANEXO 9. IDENTIFICACIÓN DE H. PYLORI EN MUESTRA DE BIOPSIA GÁSTRICA



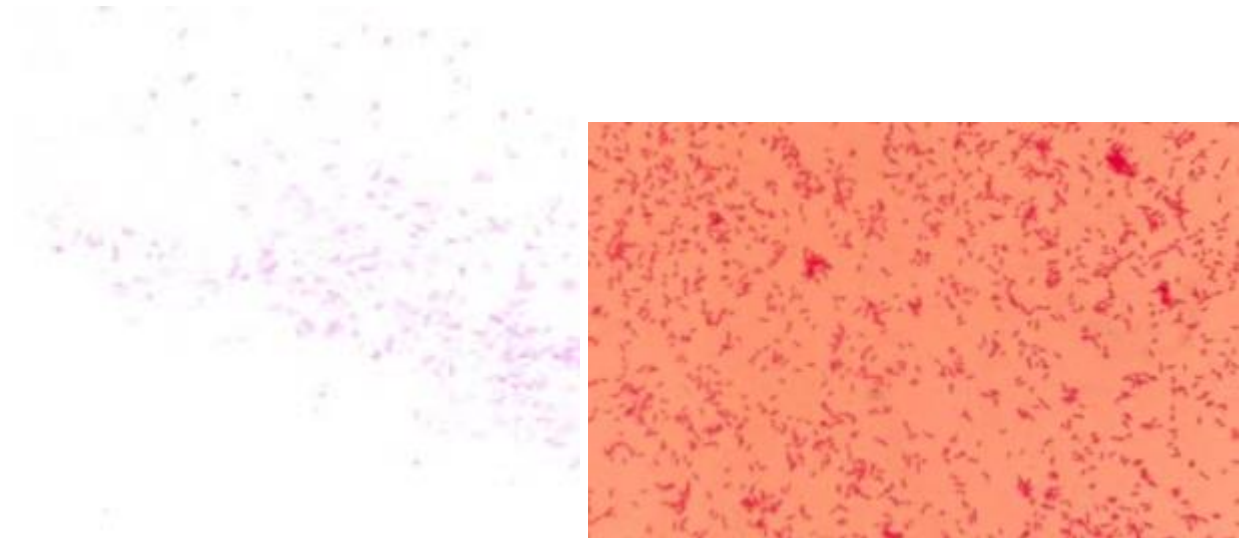
Muestras positivas para H. Pylori identificadas mediante tinción de gram.

ANEXO 10. CULTIVO CON COLONIAS POSITIVAS PARA HELICOBACTER PYLORI.





ANEXO 11. IDENTIFICACIÓN DE COLONIAS POSITIVAS MEDIANTE TINCIÓN DE GRAM EN MICROSCOPIA X100.



ANEXO 12. ANTIBIOGRAMA REALIZADO CON EL MÉTODO DE KIRBY BAUER CON COLONIAS DE H. PYLORI RESISTENTES A AMOXICILINA, AZITROMICINA Y METRONIDAZOL

