



Artículo revisión

Citación

Villavicencio N, et al. (2017)
Eficacia de la terapia triple y cuadruple en *helicobacter pylori* y descripción de la resistencia a los principales antimicrobianos.
Revista científica INSPILIP V. (1), Número 2, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Nadia Villavicencio
Mail:nvillavicencio@inspi.gob.ec

Recibido: 10/08/2017

Aceptado: 11/09/2017

Publicado: 12/09/2017

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado permiso para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el reporte. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Eficacia de la terapia triple y cuadruple en *helicobacter pylori* y descripción de la resistencia a los principales antimicrobianos.

Efficacy of triple and quadruple therapy in helicobacter pylori and description of resistance to the main antimicrobials

Nadia Villavicencio¹, Alba Alicia Trespalacios² Johana Salgado¹,

¹Especialización Microbiología Médica, Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) ²Grupo de enfermedades infecciosas. Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana

Resumen

Helicobacter pylori es una bacteria gram negativa que infecta a más del 50 % de la población mundial. Su erradicación sigue siendo un reto, sobre todo por el aumento significativo de la prevalencia de la resistencia a los antibióticos como causa fundamental de fracaso terapéutico. Aunque el protocolo ideal de tratamiento no ha sido bien definido, se considera que el umbral de respuesta a la terapia de erradicación no debe ser inferior al 80 %. Es por esto que el presente estudio tiene como objetivo revisar literatura a nivel mundial desde el año 2010 al 2015, para evaluar la eficacia de la terapia triple y cuádruple para la erradicación del *H. pylori* en relación a la duración del tratamiento y la resistencia de la prevalencia a los principales antimicrobianos.

Palabras clave: *H. pylori*, antibióticos, resistencia, terapias.

Abstract

Helicobacter pylori is a gram-negative bacterium that directly infects more than 50 % of world population. Eradicate it or diminish its increasing prevalence is still a challenge because its presence is still related with failed antibiotic treatments that create resistance. Despite there isn't an ideal protocol for its treatment, the threshold of response to eradication therapy should not be less than 80%. This study compiles world bibliographic information from 2010 to 2015; and it was made to determinate triple and quadruple therapy efficiency in *H. pylori* eradication, relating, treatment length, prevalence and resistance for the principal antimicrobial agents.

Key words: *H. pylori*, antibiotics, resistance, therapy.

Introducción

Helicobacter pylori es una bacteria microaerofílica gram negativa, ureasa, catalasa y oxidasa positivos, de crecimiento lento, en forma de helicoidal, con abundantes flagelos que le dan la motilidad necesaria para soportar el peristaltismo gástrico y penetrar en la mucosa del estómago (1,2). Desde 1982 fue reconocida por Robin Warren y Barry Marshall como un agente causante de gastritis y úlcera péptica (3). En todos los infectados produce gastritis crónica, pero solo el 20 % de ellos tendrá alguna enfermedad clínica. Del 10 a 20 % de los infectados durante su vida tendrán riesgo de desarrollar úlceras pépticas y 1-2 % de tener cáncer gástrico. Un porcentaje menor (1 %) podrá presentar dispepsia y 1/100.000 linfomas MALT (4). La infección por *Helicobacter pylori* afecta a más de 50 % de la población mundial, con un aumento de la incidencia en los últimos años y su prevalencia está fuertemente relacionada con las condiciones socioeconómicas. En países en vía de desarrollo afecta a más del 80 % de los

adultos, en contraste con 20 a 50 % en países desarrollados.

Se adquiere en la infancia y si no se elimina con antimicrobianos, persiste durante la vida del individuo (4,5).

Después de casi 30 años de su descripción los investigadores no han definido el protocolo ideal de tratamiento, aunque está bien establecido y unánimemente aceptado que el umbral de respuesta a la terapia de erradicación no debe ser inferior al 80 %.

(6) En los tratamientos de erradicación recomendados por el consenso Maastricht IV, como tratamiento de primera línea en regiones con resistencia a la claritromicina menor del 15 a 20 %, se ha recomendado la terapia triple estándar por 7 a 14 días, combinando un inhibidor de bomba de protones (IBP), con claritromicina (500 mg dos veces al día), y metronidazol (500 mg dos veces al día) o amoxicilina (1 g dos veces al día) o la terapia cuádruple, con bismuto (120 mg cuatro veces al día) como una alternativa, mientras que la terapia triple

con levofloxacin (500 mg dos veces al día) se recomienda como segunda línea (7). Un estudio local que evaluó la efectividad de la triple terapia mostró tasas de éxito satisfactorias del 90 % hace casi 10 años (8), sin embargo, los datos más recientes muestran que la terapia triple estándar ha perdido eficacia y a menudo permite la curación de solo el 70 % de los pacientes, que es muy por debajo de lo que debería esperarse para una enfermedad infecciosa (7).

Hay varias explicaciones para la disminución de la eficacia de la terapia triple estándar: el incumplimiento, la alta acidez gástrica, alta carga bacteriana, el tipo de cepas, pero la más importante es el aumento de la resistencia de *H. pylori* a claritromicina por el amplio uso de los antibióticos macrólidos en las infecciones respiratorias (7,9). Existen muchas dudas con respecto a la óptima duración de la triple terapia. Cuatro metanálisis que se llevaron a cabo produjeron resultados muy

similares, es decir, un tratamiento de 10 días mejora la tasa de erradicación por 4 % y un tratamiento de 14 días mejora la tasa de erradicación por 5-6 %, en comparación con un tratamiento de 7 días (7). El grupo europeo para el estudio del *H. pylori* recomienda un mínimo de 7 días al igual que el segundo consenso Asia-Pacífico, así como los datos obtenidos en Japón, China, Singapur (7, 10). Las guías americanas sugieren un tratamiento más prolongado, por 10 a 14 días (11).

Aunque los estudios sobre *Helicobacter pylori* se han llevado a cabo desde hace muchos años, la erradicación sigue siendo un reto, sobre todo por el aumento significativo de la prevalencia de la resistencia a los antibióticos como causa fundamental de fracaso del tratamiento erradicador (12,13). La tasa de erradicación baja y una tasa de reinfección considerable (20 %) indican la importancia de controlar *H. pylori* como un problema de salud importante. Hay varias razones que se

atribuyen a la resistencia bacteriana a los antimicrobianos: i) una propiedad intrínseca relacionada con una mutación producida en los genes cromosómicos, ii) la adquisición de genes foráneos a través de elementos genéticos móviles, iii) uso incontrolado de antimicrobianos (14). Entre los antibióticos más utilizados para la erradicación de *H. pylori* se encuentra la amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, metronidazol, levofloxacina, pero su uso está determinado según las condiciones de resistencia de la cepa con la que está infectado el paciente y en algunas veces de la patología.

La resistencia a metronidazol se debe a la mutación en el gen *rdxA*, que codifica una enzima que reduce el Mtz en metabolitos activos y la resistencia de *H. pylori* a este antimicrobiano; se ha relacionado con el uso frecuente en enfermedades parasitarias, infecciones dentales, la cual puede aumentar en mujeres por su uso en infecciones ginecológicas (14, 15, 17).

La claritromicina es un macrólido sintético, que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosomal 50s e inhibe la translocación del ARN de transferencia que se utiliza en la síntesis de polipéptidos, es ampliamente utilizado, pero ha presentado diversas mutaciones puntuales en el dominio V del gen 23S ARN ribosomal en la región A2143G y A2142G que afecta la actividad peptidil transferasa (14,18).

En cuanto a resistencia a la Amoxicilina (Amx), existen pocos reportes acerca de las causas moleculares relacionadas con la resistencia del microorganismo a este betalactámico. Una mutación ocurre en el gen PBP-1A se ha encontrado como una causa primaria de la resistencia bacteriana a este antibiótico (14).

Se han propuesto varios factores de resistencia de *H. pylori* a tetraciclina como son absorción del antibiótico, inactivación

enzimática de la tetraciclina e incremento de bombas de expulsión, sin embargo, el mecanismo más estudiado es la mutación en el gen 16S rDNA, que codifica para el ácido ribonucleico ribosomal 16S de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Las mutaciones se producen fundamentalmente en el triplete de bases adenina, guanina y adenina de las posiciones 926 a la 928 (AGA926-928), responsable de los altos niveles de resistencia de *H. pylori* a tetraciclina (1,19).

En la levofloxacina la resistencia se debe a la mutación en los genes *gyrA* y *gyrB*, que actúan rompiendo las cadenas del cromosoma bacteriano e impiden la replicación y transcripción del DNA bacteriano. En regiones de países desarrollados, en donde la tasa de resistencia a claritromicina es alta, la efectividad del tratamiento de primera línea IBP-LA es superior a IBP- CA. (3, 14,20)

Existen grandes variaciones en la prevalencia de resistencia a claritromicina y

metronidazol, y, en menor medida, a amoxicilina y tetraciclina; no obstante, la susceptibilidad de *H. pylori* a los antibióticos puede ser muy variable en determinadas zonas geográficas de un mismo país, así como entre los distintos países, siendo influenciado directamente por el uso previo de estos medicamentos (15,16). Los estudios presentan bastante heterogeneidad con importantes diferencias; un estudio realizado en Latinoamérica y el Caribe por Martínez J.D., en 2014 indica la prevalencia sobre resistencia in vitro a los antibióticos más empleados en los esquemas de erradicación de *H. pylori*, cuya resistencia para metronidazol fue de 65,7 %, para amoxicilina de 6,5 %, para claritromicina de 14 %, para tetraciclina de 8,3 % y para levofloxacina de 3,9 %. Es por esto que el presente estudio tiene como objetivo revisar literatura a nivel mundial desde el año 2010 al 2015, para evaluar la eficacia de la terapia triple y cuádruple para la erradicación del *H. pylori* en relación a la duración del tratamiento y la resistencia de

la prevalencia a los principales antimicrobianos.

Metodología

Para la búsqueda de los artículos se realizó una exploración en diferentes bases de datos (Pubmed, Elsevier, Medline, Cochrane, Scielo) utilizando palabras claves como *Helicobacter pylori*, terapia triple, terapia cuádruple, prevalencia, resistencia a antimicrobianos, eficacia y tratamiento, de estudios publicados desde el año 2010 hasta el 2015, escritos en inglés y español.

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados
- Evaluación de las tasas de erradicación de la terapia triple y cuádruple
- Infección por *Helicobacter pylori* sin tratamiento previo o con hasta dos fallas terapéuticas.

- Erradicación confirmada al menos por una prueba diagnóstica realizada como mínimo 4 semanas después de la toma de la última medicación
- Reporte de la eficacia de la erradicación en análisis por infección a tratar y en análisis por protocolo
- Ensayos que presenten prevalencia de la resistencia de *Helicobacter pylori* a los antimicrobianos o que reporten mutaciones relacionadas con su resistencia
- Ensayos que estudiaron resistencia in vitro de *H. pylori* a los antibióticos más utilizados en los esquemas de tratamiento.
- Estudios que no se describan claramente las terapias y los mecanismos de resistencia utilizados
- Estudios donde no se pueda diferenciar el número de pacientes tratados y/o curados
- Reportes de tesis doctorales, revisiones o cualquier otro tipo de estudio que no presentaran datos claros de lo que se está investigando.

Criterios de exclusión

- Ensayos clínicos que evalúan pacientes con múltiples fallas previas de tratamiento
- Estudios que usen diferentes medicamentos y duraciones de las terapias

Proceso de selección de artículos

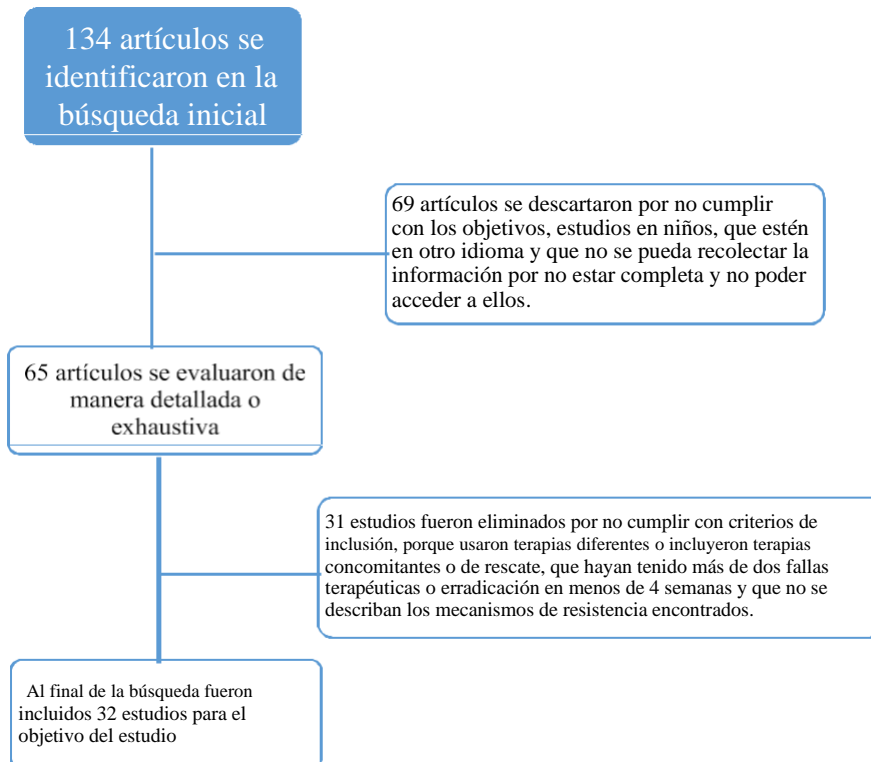
Una vez que los artículos fueron verificados que cumplen con los criterios de inclusión se estableció una tabla con diferentes variables para poder resumir lo más importante de cada artículo.

El análisis por protocolo se realiza de acuerdo con el tratamiento al que fueron sometidos y los que se adhirieron a cada paciente independientemente de la dosificación dada, y el análisis por intención

a tratar están todos los pacientes que iniciaron la terapia que fueron añadidos inicialmente con o sin aleatorización, por lo tanto, con la proporción reportada de

erradicación se resumió y detalló la eficacia de los ensayos clínicos y se usó una $p < 0.05$ para la significancia estadística en todas las terapias utilizadas.

Resultados



De los 32 estudios se obtuvo un total de 7.227 participantes, los mismos que cumplían los criterios de inclusión, por lo que se resumen a continuación:

Tabla 1. Terapia triple con duración de 7, 10 y 14 días

Terapia triple: IBP + AMO + CLA						
AÑO	PAÍS	MUESTRA	TERAPIA TRIPLE	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95 %	REF
ÁFRICA						
2012	TÚNEZ	46	OM 20 mg/12h + AM 1 g/12h + CL 500 mg/12h		32/46 (69,6)	(22)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 7 DÍAS					69,6	
EUROPA						
2011	ALEMANIA	222	1) OME+AMO+CLA	123/222 (55 %)		(23)
2011	TURQUÍA	37	OME 20 mg/12h + LEV 500 mg/12h + AMO 1 g/12h	4/37 (37,83 %)	14/34 (41,17 %)	(24)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 7 DÍAS				49,03	41,17	
LATINOAMÉRICA						
2012	COLOMBIA	149	OME 20 mg/12h + AMO 1 g/12h + CLA 500 mg/12h	101/149 (67,8 %)	98/136 (72,05 %)	(25)
2010	BRASIL	493	OME 20 mg/12h + AMO 1 g/12h + CLA 500 mg/12h	408/493 (82,7 %)	437/493 (88,8 %)	(26)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 7 DÍAS				79,28	85,06	
Terapia triple: IBP + CLA + MET. ALERGIA A PENICILINA						
EUROPA						
2010	ESPAÑA	50	OME 20 mg/12h + CLA 500 mg/12h + MET 500 mg/12h	27/50 (54 %)	27/49 (55 %)	(27)
2015	ESPAÑA	112	1) OME+ CLA + MET	1) 64/112 (57 %)	1) 62/105 (59 %)	(28)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 7 DÍAS				56,17	57,79	
Terapia triple: IBP + AMO + MET						
ÁFRICA						
2012	TÚNEZ	39	OM 20 mg/12h + AM 1 g/12h + ME 500 mg/12h		19/39 (48,7)	(22)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN PARA TT 7 DÍAS					48,7	
Terapia triple: IBP + AMO + LEV						
AÑO	PAÍS	MUESTRA	TERAPIA TRIPLE	Erradicación (%) (ITT) IC 95 %	Erradicación (%) (PP) IC 95 %	REF
EUROPA						
2011	TURQUÍA	60	LEV 500 mg/24h + AM 1 g/12h + IBP/12h		36/60 (60 %)	(29)
2011	TURQUÍA	60	LEV 500 mg/12h + AM 1 g/12h + IBP/12h		36/50 (72 %)	(29)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 10 DÍAS					65,45	
Terapia triple: IBP + AMO + CLA						
LATINOAMÉRICA						
2012	COLOMBIA	144	OME 20 mg/12h + AMO 1 g/12h + CLA	107/144 (74,3 %)	99/122 (81,14 %)	(25)
2011	BRASIL	201	OME 20 mg/12h + AMO 1 g/12h + CLA	164/201 (88,6 %)		(26)
2013	COLOMBIA	160	OME 20 mg/12h + CLA 500 mg/12h + AMO 1 gr/12h	68,8 % (110/160)	1)71,9% (105/146)	(30)
2013	COLOMBIA	157	OME 20mg/12h + LEV 500mg/12h + AMO 1gr/12H	84,1 % (132/157)	89,3 % (125/140)	(30)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 10 DÍAS				77,49	80,64	
Terapia triple: IBP + CLA + LEV. ALERGIA A PENICILINA						
EUROPA						
2010	ESPAÑA	15	OME 20 mg/12h + CLA 500 mg/12h + LEV 500 mg/12h	11/15 (73 %)	11/15 (73 %)	(27)
2015	ESPAÑA	105	PPI+CLA+LEV	67/105 (64 %)		(28)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 10 DÍAS				65,00	73,33	



Terapia triple: IBP + AMO + CLA						
AÑO	PAÍS	MUESTRA	TERAPIA TRIPLE	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95 %	REF
LATINOAMÉRICA						
2011	LATINOAMÉRICA (Chile, Colombia, Costa Rica, Honduras, Nicaragua, y México)	488	LAN 30 mg/12h + AMO 1 g/12h + CLA 500 mg/12h	401/488 (82,17 %)		(31)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 14 DÍAS				82,17		
EUROPA						
2011	TURQUÍA	91	LAN 30 mg/12h + AMO 1 g/12h + CLA 500 mg/12h	1) 52/91 (57,14 %)	1) 52/89 (58,43 %)	(24)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 14 DÍAS				57,14	58,43	

Tabla 2. Terapia cuádruple con duración de 7, 10 y 14 días

Terapia cuádruple: IBP+BIS+TET+MET						
AÑO	PAÍS	MUESTRA	TERAPIA CUADRUPLE	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	REF
ASIA						
2010	COREA DEL SUR	112	ESO 20 mg/12h + BIS 300/6h + TET 500 mg/6h + MET 500 mg/8h	72/112 (64,3 %)	71/92 (77,2 %)	(32)
2011	TAIWÁN	58	ESO 40 mg/12h + BIS 120/6h + TET 500 mg/6h + MET 250 mg/6h	47/58 (81 %)	35/55 (64 %)	(33)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN TC 7 DÍAS EN ASIA				70,00	72,11	
EUROPA						
2013	ESPAÑA	56	3) BIS 120mg/6h + TET 500mg/6h) + MET		46/66 (70 %)	(5)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN TC 7 DÍAS EN ASIA					70,00	
Terapia cuádruple: IBP+BIS+TET+AMO						
ASIA						
2011	TAIWÁN	62	ESO 40 mg/12h + BIS 120/6h + TET 500 mg/6h + AM 500 mg/6h	38/62 (61,29 %)	49/59 (83,05 %)	(33)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN TC 7 DÍAS EN ASIA				61,29	83,05	
Terapia cuádruple: IBP+BIS+TET+MET						
AÑO	PAÍS	MUESTRA	TERAPIA CUADRUPLE	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	REF
EUROPA						
2015	ESPAÑA	50	PPI+BIS+TET+MET	37/50 (74%)	37/49 (75 %)	(28)
2013	ESPAÑA	66	BIS 120mg/6h + TET 500mg/6h) + MET 500mg/8 h + IBP C/12h		38/66 (57,1 %)	(5)
2011	ALEMANIA	218	OME+BIS+MET+TET	174/218 (80%)		(23)
2014	FRANCIA	89	BIS 140 mg/6h + TET 125 mg/6h + MET 125 mg/6h + OME 20	82/89 (93,2 %)	84/89 (94,7 %)	(34)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 10 DÍAS				82,07	79,41	
Terapia cuádruple: IBP+BIS+TET+MET						
AÑO	PAÍS	MUESTRA	TERAPIA CUADRUPLE	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	REF
ASIA						
2010	COREADELSUR	112	ESO 20 mg/12h + BIS 300/6h + TET 500 mg/6h + MET 500 mg/8h	95/115 (82,61 %)	88/94 (93,62 %)	(32)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 14 DÍAS				82,61	93,62	
EUROPA						
2013	ESPAÑA	66	BIS 120mg/6h + TET 500mg/6h) + MET 500mg/8 h + IBP C/12h		46/66 (70%)	(5)
TASA TOTAL DE ERRADICACIÓN POR 14 DÍAS					70,00	



Tabla 3: Frecuencia de resistencia de *Helicobacter pylori* frente a metronidazol, amoxicilina, claritromicina, tetraciclina y levofloxacin reportada en diferentes continentes

SURAMÉRICA				ANTIBIÓTICOS										REF
AÑO	PAIS	POBLACION	PRUEBA	METRONIDAZOL		AMOXICILINA		CLARITROMICINA		TETRACICLINA		LEVOFLOXACINA		
				Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	
2009	Colombia	9	E-TEST - DILUCION EN AGAR	54	51,01	3	3,8	14	17,72					(35)
2010	Cuba	37	PCR	21	56,8									(36)
2014	Brasil	54	E-TEST			1	1,9	5	11,10					(16)
2011	Brasil	39	E-TEST	20	51	0	0	3	8	0	0	9	23	(37)
2012	Colombia	203	DILUCIÓN EN AGAR			30	20,5	29	19,8					(15)
TASA DE RESISTENCIA TOTAL				105	57,74	34	9,07	52	23,87	0	0	9	23,08	

NORTEAMÉRICA														REF
AÑO	PAIS	POBLACION	PRUEBA	METRONIDAZOL		AMOXICILINA		CLARITROMICINA		TETRACICLINA		LEVOFLOXACINA		
				Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	
2015	EE. UU.	35	E-TEST	27	20,3			22	16,4	1	0,8	42	31,3	(38)
TASA DE RESISTENCIA TOTAL				27	20,3			22	16,4	1	0,8	42	31,3	

ÁFRICA														REF
AÑO	PAIS	POBLACION	PRUEBA	METRONIDAZOL		AMOXICILINA		CLARITROMICINA		TETRACICLINA		LEVOFLOXACINA		
				Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	
2013	Senegal	38	E-TEST - PCR (mutaciones)	"	"							"	"	(39)
TASA DE RESISTENCIA TOTAL				"	"							"	"	

ASIA														REF
AÑO	PAIS	POBLACION	PRUEBA	METRONIDAZOL		AMOXICILINA		CLARITROMICINA		TETRACICLINA		LEVOFLOXACINA		
				Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	
2015 (2009-2010)	Beijing	371	E-TEST	317	86,8	25	5,7	148	39,9	18	4,9	128	34,5	(42)
2015 (2013-2014)	Beijing	350	E-TEST	302	83,4	42	11,4	300	82,6	39	11,3	321	84,8	(42)
2014	Beijing	300	E-TEST	403	134,3	11	3,8	225	75,5	11	3,5	305	101,5	(40)
2013 (2009-2010)	Corea	71	DILUCIÓN EN AGAR	"	45,1	2	2,8	6	7	0	0	19	26,8	(43)
2013 (2011-2012)	Corea	34	DILUCIÓN EN AGAR	"	56,3	2	5,9	15	44,1	0	0	21	61,8	(43)
TASA DE RESISTENCIA TOTAL				1.337	84,09	112	5,37	893	42,81	108	5,18	894	42,86	

EUROPA														REF
AÑO	PAIS	POBLACION	PRUEBA	METRONIDAZOL		AMOXICILINA		CLARITROMICINA		TETRACICLINA		LEVOFLOXACINA		
				Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	Muestras Resistentes	% de Resistencias IC: 95%	
2015	Vietnam	32	PCR	30	96,1			39	42,4			38	41,3	(43)
2014	Portugal	180	E-TEST - PCR	15	8,4			30	50	1	0,6	11	33,9	(44)
2011	Malasia	187	E-TEST	10	5,6			4	2,1	0	0	1	1	(44)
2012	Turquia	149	E-TEST - PCR	11	7,5			27	18,2	14	9,1	37	24,8	(45)
2011	Polonia	115	E-TEST	11	9,4			39	34			5	4,5	(46)
TASA DE RESISTENCIA TOTAL				320	44,26			199	27,52	15	4,56	133	18,40	

TABLA 4: Mecanismo de resistencia de *Helicobacter pylori* frente a metronidazol, amoxicilina, claritromicina, tetraciclina y levofloxacina reportada en diferentes continentes

ANTIBIÓTICO	MECANISMO DE RESISTENCIA
Metronidazol (Mtz)	- Los genes que están involucrados en la resistencia de <i>H. pylori</i> a este antibiótico, son <i>rdxA</i> y <i>yfrxA</i> .
Claritromicina (Cla)	- Mutaciones puntuales en el dominio V del gen 23S ARNr. Las mutaciones responsables de 90 % de los casos de resistencia se producen por una mutación en la posición A2142C o 2142G o en la posición A2143G.
Amoxicilina (Amx)	- Presenta mutaciones en las PBPs. Particularmente, mutaciones en la PBP1A, que presenta mayor afinidad por la amoxicilina que las restantes proteínas de la familia, por lo que al mutar se afecta la efectividad del antibiótico.
Tetraciclina (Tet)	- Se adquiere por mutaciones en el gen 16S rRNA, fundamentalmente en el triplete de bases adenina, guanina y adenina de las posiciones (AGA 926-928), pudiéndose producir simples, dobles o hasta triples sustituciones. La triple sustitución de las bases AGA926-928 por timina, timina y citosina, respectivamente (AGA926-928 →TTC).
Levofloxacina (Lev)	- Su mecanismo de acción consiste en bloquear la replicación del ADN bacteriano por su unión con la enzima ADN girasa, codificada por los genes <i>gyrA</i> y <i>gyrB</i> . La resistencia de <i>H. pylori</i> a este antibiótico está condicionada por mutaciones en el QRDR (<i>quinolonerresistance-determining región</i>) del <i>gyrA</i> . Las mutaciones en el gen <i>gyrA</i> en las posiciones 91 (Asp91Gly, Asn, Ala o Tyr), 87 (Asn87Lys) y 88 (Ala88Val)

Discusión y conclusión

En la actualidad no existe una terapia ideal para la erradicación del 100 % del *Helicobacter pylori* ni tampoco la duración óptima del tratamiento. La eficacia, el esquema y la duración del tratamiento varían a nivel mundial y la falla terapéutica puede deberse a varios factores, especialmente a la resistencia a los distintos antibióticos usados en cada terapia y mayormente a claritromicina y metronidazol

y al abandono del tratamiento por parte del paciente por terapias muy extensas. La terapia triple sigue siendo la elección de primera línea con una duración de 7 a 14 días, sin embargo, en zonas donde existen resistencias mayores al 15-20 % a claritromicina no se debería usar en la terapia triple, debiéndose considerar otro antibiótico como la levofloxacina, que ha alcanzado buenos resultados en la erradicación de *H. pylori*. Además de las discordancias del tiempo de administración

del tratamiento, existe un amplio desconocimiento de escoger la terapia adecuada para la erradicación del *H. pylori*, ya sea con terapia triple o terapia cuádruple, la misma que es a base de bismuto y que ha dado tasas de erradicación bajas y con porcentajes altos de efectos secundarios.

Después de la observación de la literatura la triple terapia tiene niveles bajos de erradicación a los 7 días en África y en Europa 69,9 % y 41,7 % respectivamente, mientras tanto en Latinoamérica tiene niveles de erradicación más altos que alcanzan el 85,06 % en análisis por protocolo (22-26). En pacientes con alergia a la penicilina se usa como terapia alternativa el metronidazol, sin embargo, los niveles de erradicación solo alcanza el 57,79 % en Europa, lo que conlleva a pensar que la erradicación con triple terapia así se use amoxicilina o metronidazol no logra los niveles aceptables de erradicación para una enfermedad infecciosa (27,28). Loghmari H. y colaboradores comparan la eficacia de la terapia triple por 7 días con claritromicina y

metronidazol en Túnez y los datos de erradicación con claritromicina fueron mayores (69,6 %) que los de metronidazol (48,7%), sin embargo, los niveles de erradicación no son aceptables para erradicar *H. pylori* (22).

Seven G. y colaboradores evalúan la eficacia de la triple terapia con levofloxacina por 10 días en pacientes de Turquía, en la que usan diferentes dosis terapéuticas. En pacientes que recibieron levofloxacina cada 24 horas se obtuvo menos erradicación (60 %) que la que recibieron cada 12 horas (72%), por lo tanto se sugiere usar a dosis de cada 12 horas para poder erradicar de la mejor manera (29). Tanto en Brasil como en Colombia durante el año 2011 y 2012 se evaluó la terapia triple con claritromicina y amoxicilina por 10 días, presentando una erradicación del 88,6 % por intención a tratar y el 81,14 % por protocolo respectivamente (25,26). Asimismo en Colombia en el año 2013 otro estudio compara la erradicación con

levofloxacin conjunto con amoxicilina presentando el 89,3 %, comparado con la terapia de amoxicilina y claritromicina (71,9 %), por lo tanto el tratamiento con levofloxacin para la infecci3n por *H. pylori* podr3a ser una mejor alternativa para la erradicaci3n sobre la triple terapia basada en claritromicina (30). Sin embargo, Gisbert J. y colaboradores en dos estudios en distintos a3os (2010 y 2015) realizados en Espa3a en pacientes con alerg3a a penicilina usaron la terapia triple con levofloxacin y claritromicina presentando una erradicaci3n del 65 % por intenci3n a tratar y el 73,33 % por protocolo, por lo que nos podemos dar cuenta que la erradicaci3n en el 2010 fue mejor que la del 2015, no obstante, los mismos estudios comparan la eficacia del metronidazol por 7 d3as y la levofloxacin por 10 d3as y presenta datos superiores de erradicaci3n con la levofloxacin (2011: 73 %; 2015: 64 %) que con el metronidazol (2011: 54 %-2015: 57 %), pero se debe tomar en cuenta que el tiempo de

tratamiento del metronidazol es menor que con la levofloxacin (27, 28).

En un estudio que se realiz3 en varios pa3ses latinoamericanos (Chile, Colombia, Costa Rica, Honduras, Nicaragua y M3xico) hubo una mejor erradicaci3n con terapia triple incluido amoxicilina y claritromicina por 14 d3as (82,17 %) que con terapias secuenciales y concomitantes 73,6 % y 76,5 %, respectivamente (31). Adem3s en el estudio hecho por Ermis

F. y colaboradores en Turqu3a demuestra que la terapia triple con amoxicilina y claritromicina por 14 d3as tuvo una mejor erradicaci3n que con terapia de amoxicilina y levofloxacin por 7 d3as, pero por estar menor al 70 % del l3mite aceptable no es eficaz para erradicar *H. pylori* (24).

Por otro lado, las terapias cu3druples con bismuto han surgido por el aumento de resistencias principalmente a la claritromicina y a las bajas tasas de erradicaci3n para *H. pylori*. En Corea del

Sur y Taiwán se estudiaron dichas terapias incluyendo en el esquema tetraciclina y metronidazol con una duración de 7 días con tasas de erradicación del 70 % en análisis por intención a tratar y el 72,11 % en análisis por protocolo (32, 33), muy similar al estudio de Gonzales M. y colaboradores hecho en España que presentaron el 70 % de erradicación en análisis por protocolo (5). Sin embargo el estudio hecho en Taiwán también comparó la terapia cuádruple cambiando al metronidazol con amoxicilina y la tasa de erradicación fue superior (83%) por análisis por protocolo, siendo así una terapia de eficacia aceptable (33).

La terapia cuádruple en la que incluye tetraciclina y metronidazol por 10 días en España, Alemania y Francia demuestra una tasa de erradicación del 82,97 % en análisis por intención a tratar y un 79,41 % en análisis por protocolo (23, 28, 34). No obstante, el estudio de Gonzales M. y colaboradores realizado en España demuestra que la terapia cuádruple

comprendida con bismuto, IBP, tetraciclina y metronidazol dada por 7 días alcanza tasas aceptables de erradicación y, por lo tanto, no sería necesario darlo por 10 días porque a pesar de que se aumenta el tiempo de tratamiento no logra una mejor erradicación (5).

La mejor erradicación usando la terapia cuádruple se demuestra en el estudio realizado por Lee B. y colaboradores en Corea del Sur en la que usaron bismuto, IBP, tetraciclina y metronidazol durante 14 días, lo que demostró una tasa de erradicación del 93,62 % en análisis por protocolo, en comparación con el estudio de Gonzales M. en España en el que solo se observó una erradicación del 70 % en análisis por protocolo (5,32).

En este estudio se encuentra una efectividad diferente entre las terapias triples y cuádruples dadas por 7 días especialmente en España a comparación a las administradas por 14 días con un 57,79 % y

70 % respectivamente (5, 27, 28). Igualmente podemos observar que comparando con otros países (Taiwán, Corea del Sur, Túnez, Alemania, Turquía) la terapia cuádruple administrada por 14 días es más efectiva. Sin embargo en Latinoamérica (Colombia y Brasil) la terapia triple por 7 días es efectiva con tasas de erradicación del 85,06 % (25, 26).

En cuanto a la administración por 10 días independientemente de la terapia que reciban hay mucha similitud de efectividad en países de Europa demostrando >70 % (5, 23, 27, 28, 34). No obstante, la terapia cuádruple con 14 días de duración fue más efectiva en Corea del Sur y España en comparación con la terapia triple de 14 días de duración (5,32). Sin embargo, en Latinoamérica hay tasas de erradicación más efectivas independientemente de la duración del tratamiento solo con la terapia triple.

La resistencia de *H. pylori* a los antibióticos parece ir en aumento en todo el mundo, probablemente debido a su uso en la práctica clínica y es la causa principal de las fallas en la erradicación con los esquemas actuales. Después de una revisión de artículos científicos se encontró que la resistencia a los antibióticos ha ido ascendiendo y sus tasas varían de acuerdo con la zona geográfica.

El mayor porcentaje de resistencia que se encontró fue al metronidazol con una tasa de prevalencia que varía en los diferentes continentes y países, África presenta un porcentaje de resistencia del 85 %, seguido por Suramérica con 64,74 % destacándose Colombia con 81,01

%, que en relación con un estudio realizado en el 2009 por Henao R. S y col, demuestra una prevalencia de resistencia a metronidazol del 72 % (52), lo que indica el incremento de este antibiótico en los últimos años especialmente en este país. América del Norte (EE. UU.) presenta una resistencia

del 20,3 %, Asia del 64,09 % y Europa el 44,26 %. La prevalencia mundial de la resistencia a metronidazol oscila entre el 20-40 % en Europa y EE. UU. del 50- 80 % en los países en desarrollo, Irán, India y Egipto, presentan las más altas tasas de resistencia (80 a 100 %) (53)(54).

Lo que se podría relacionar con lo encontrado en el presente estudio. Existen 2 genes que, se ha demostrado, están involucrados en la resistencia de *H.pylori* a este antibiótico, ellos son

rdxA y *frxA*. El gen *rdxA* que codifica una enzima (nitrorreductasa) que reduce el Mtz en metabolitos activos. En algunos casos, el gen *frxA* promueve la aparición de resistencia y en otros se presenta mutando junto con el gen *rdxA* (21)(47). El metronidazol se usa ampliamente para el tratamiento de otras enfermedades bacterianas y parasitarias en los países tropicales, lo que probablemente explica la mayor prevalencia de la resistencia a este antibiótico y se puede observar que es el fármaco que menos se debe usar en el

tratamiento para la erradicación de *H. pylori*.

Las prevalencias de resistencia de *H. pylori* a claritromicina en el mundo varían entre 1 y 44,7 % (55). Lo que permite confirmar que la prevalencia de resistencia a claritromicina depende del área geográfica. En el presente estudio la resistencia a la claritromicina presenta un aumento significativo especialmente en Asia y Europa en relación a otras regiones con el 42,81 % y 27,52 % respectivamente. Suramérica presenta el 13,87 % de resistencia en relación con América del Norte el 16,4 % y África el 1%. La resistencia a claritromicina se considera en la actualidad que tiene mayor impacto en las fallas a la erradicación, en Latinoamérica se encontraron estudios con resultados bastante heterogéneos con rangos entre 2,0 % y 63,1 %. Así se podría decir que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de resistencia a claritromicina es el consumo previo de macrólidos (21). La resistencia a claritromicina se presenta por mutaciones

puntuales en el dominio V del gen 23S ARNr. Las mutaciones responsables de 90 % de los casos de resistencia se producen por una mutación en la posición A2142C o 2142G o en la posición A2143G. Las mutaciones pueden variar geográficamente, como demuestra el estudio de Baglan y cols. realizado en población turca 2007, en el que hallaron el punto de mutación génica A2144G (48). Como consecuencia se produce una modificación en la estructura del ribosoma que afecta la unión permanente del antibiótico y, por tanto, no se afecta la síntesis de proteínas (21)(47).

Los estudios sobre la resistencia a amoxicilina y tetraciclina se presentan con muy poca frecuencia. En el presente estudio se encontró un porcentaje mínimo de aumento en su resistencia especialmente de amoxicilina, donde Asia presenta un 5,37 %, Europa un 0,44 % y Suramérica con el 9,07 %. Mientras que para tetraciclina en Asia se encontró un 5,18 %, Europa un 4,56 %, Suramérica con el 2,5 % y Norteamérica

el 0,8 %. Aunque los datos son muy similares, en un estudio realizado en Irán enero 2015 por Khademi F, et, al. menciona que la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos amoxicilina y tetraciclina muestra que el incremento de resistencia en diferentes áreas geográficas puede deberse a la facilidad de obtener estos antibióticos sin receta médica, y además la prescripción de estos medicamentos por el personal médico para infecciones tales como cistitis, tracto urinario, respiratorio y acné e infecciones de tejido blando, respectivamente.

El mecanismo de resistencia que *H. pylori* ha creado contra la amoxicilina consiste en mutaciones en las PBPs. Particularmente, mutaciones en la PBP1A, que presenta mayor afinidad por la amoxicilina que las restantes proteínas de la familia, por lo que al mutar se afecta la efectividad del antibiótico. En las cepas resistentes no se forma el complejo amoxicilina-PBP y se evita la acción bactericida del antibiótico (47)(49). Mientras que la resistencia a

tetraciclinas de *H. pylori* se adquiere por mutaciones en el gen 16S rRNA, fundamentalmente en el triplete de bases adenina, guanina y adenina de las posiciones (AGA 926-928), pudiéndose producir simples, dobles o hasta triples sustituciones. La triple sustitución de las bases AGA926-928 por timina, timina y citosina, respectivamente (AGA926-928→TTC), en el gen 16S rRNA permite que las cepas toleren concentraciones del antibiótico de hasta 64 mg/ml, las dobles mutaciones, concentraciones de hasta 8 mg/ml y la simple sustitución de una de estas bases permite tolerar concentraciones de 2 mg/ml. En los últimos años se ha debatido la existencia de otros posibles mecanismos de resistencia, bien por la acción de la proteína de eflujo TetA o por la existencia de un mecanismo de reducción de la permeabilidad de la membrana (50)(51). Sin embargo, en los estudios analizados no se presenta ninguna cepa que haya mostrado dichas mutaciones.

La prevalencia de la resistencia a la levofloxacina por ser uno de los antibióticos utilizados en la terapia de rescate de *H. pylori* fue del 42,86 % en Asia, Europa un 18,40 %, Suramérica con el 23,08 %, África un 15 % y Norteamérica 31,3 %. La levofloxacina es un antibiótico alternativo que se usa en la terapia contra *H. pylori* y que ha mostrado buena efectividad en el tratamiento. Pero se han presentado resistencias, la cual está aumentando considerablemente en todo el mundo. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la replicación del ADN bacteriano por su unión con la enzima ADN girasa, codificada por los genes *gyrA* y *gyrB*. La resistencia de *H. pylori* a este antibiótico está condicionada por mutaciones en el QRDR (quinolonerestance-determining región) del *gyrA*. (50) Las mutaciones en el gen *gyrA* en las posiciones 91 (Asp91Gly, Asn, Ala o Tyr), 87 (Asn87Lys) y 88 (Ala88Val) (57). Hay que tener en cuenta que son muy pocos los estudios para este antibiótico, este es un medicamento costoso, por lo cual su

utilización generalmente se considera en esquemas de segunda línea (21). Por otro lado, el Maastricht IV/Florenia Consenso Informe recomienda que el uso empírico de levofloxacin debe ser abandonado cuando la prevalencia de la resistencia alcanza el 15-20% (7).

En conclusión, la terapia para la erradicación del *H. pylori* debe alcanzar niveles altos de erradicación por ser una enfermedad infecciosa y debe ser capaz de curar más del 90 % de la población para ser bueno y más del 95 % para ser excelente, teniendo en cuenta que solo terapias que puntúan como "excelente" deben ser prescritas y los regímenes de puntuación

como "bueno" se puede utilizar si resultados "excelentes" no se pueden obtener (56).

En ciertos países latinoamericanos la terapia triple independientemente del antibiótico que se utilice por 7, 10 y 14 días tienen la misma efectividad de erradicación para *H. pylori*. Asimismo podemos darnos cuenta que la erradicación en España, Alemania y

Turquía, con terapia triple tiene bajas tasas de erradicación para *H. pylori* y en Túnez tanto en terapia dada por 7 o 10 días tiene casi la misma efectividad, pero con tasas inaceptables de erradicación.

Se debe considerar que para obtener una erradicación del 100 % para el *H. pylori* es muy importante saber la resistencia o susceptibilidad en cada región donde se va a tratar, ya que la terapia triple estándar sigue perdiendo eficacia en países con cepas resistentes generalmente aclaritromicina, metronidazol y en algunas ocasiones levofloxacin, por lo que se debe buscar otras alternativas de tratamiento, en la que también se tenga en cuenta que los efectos adversos de los antibióticos sean los mínimos para evitar el abandono del tratamiento y, por ende, el fracaso terapéutico. Asimismo, la facilidad de obtener los antibióticos también es un factor importante para evitar la automedicación y el uso desproporcionado de estos por parte de los pacientes.

Bibliografía

1. Ramírez P, Mercado M, Trespacios A. Estado actual de la resistencia de *Helicobacter pylori* a tetraciclina.
2. *Universitas scientiarum*.2012; Vol.17 N°2:216-229.
3. Alba R, *Helicobacter pylori*: Clínica, diagnóstico y tratamiento. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2006; N°158,9-12.
4. Barahona J, Ortiz JC, Sarti H, Téllez F. Pantoprazol, levofloxacina y amoxicilina como tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori* en Guatemala: efectividad en un país en vías de desarrollo. *ELSEIVER*. 2012, vol. 24, p. 154-159.
5. Regino W, Trespacios A, Otero E. *Helicobacter pylori*: Tratamiento actual Un importante reto en gastroenterología. *Rev Col Gastroenterol*. 2009, vol.24, no3.
6. González M, Gisbert J, Romero M, Fernández F, Rivera R, Navarro J, López M, Pérez A. Tratamiento de rescate con cuádruple terapia con bismuto tras el fracaso de 2 pautas terapéuticas en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. *RAPD*.2013; Vol 36 N°2.
7. Castaño R, Ruiz M, C. Martínez, et al. Evaluación para comparar dos esquemas de terapia estándar (7 frente a 10 días) contra el *Helicobacter pylori*, con seguimiento clínico a 1 año. *Rev Col Gastroenterol* 2012, vol. 27, p.80-7.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — TheMaastrichtIV/FlorenceConsensusReport.*Gut*.2012;61:646-64.
9. Gutiérrez O, Otero W, Páez O, Roldan L, De Lima E, Reyes R, et al. Terapia triple con lansoprazol, amoxicilina y claritromicina durante 10 días (LAC-10) erradica *Helicobacter pylori*. *Rev Col Gastroenterol*. 2001; 16(3):132-5.
10. Francesco V, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Lerardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J GastrointestPathophysiol*.2011;2(3):35-41.
11. Hunt R, Xiao S, Megraud F, León R, Bazzoli F, Van der Merwe S, Vaz Coelho L, Fock K, Fedail
12. S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh K, Wong B, Krabshuis J. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. *Gastroenterol. Latinoam*. 2010; Vol 21, N°2: 165-181.
13. Chey W, Wong B. American College of Gastroenterology guide line on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(8): 1808-25.
14. Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, Zhang JZ, He LH, Ding Y. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: A prospective serial study. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(9):2786–92.
15. Gisbert J. Enfermedades relacionadas con *Helicobacter pylori*: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico.
16. *ELSEIVER*., 2011, vol.34, p.15-26.
17. Farzad Khademi F. *Helicobacter pylori* in Iran: A systematic review on the antibiotic resistance. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2015, vol.18, no1, p.2.
18. Figueroa M. Sensibilidad in vitro a amoxicilina y claritromicina de *Helicobacter pylori* obtenido de biopsias gástricas de pacientes en zona de bajo riesgo para cáncer gástrico. *Biomédica*. 2012, vol. 32, no 1, p.32-42.

19. Picoli S, Mazzoleni L. Resistance to amoxicillin, clarithromycin and ciprofloxacin of *Helicobacter pylori* isolated from southern brazil patients. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2014; 56(3):197-200.
20. Gerrits MM, van der Wouden EJ, Bax DA, Van Zwet AA, Van Vliet AHM, De Jong A, et al. Role of the rdxA and frxA genes in oxygen-dependent metronidazole resistance of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 2004; 53(11):1123–8.
21. Vallejos C, Cerda O, Valenzuela M, Toledo A. Resistencia antimicrobiana en *Helicobacter pylori*: Aspectos clínicos y moleculares. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) 2002. *Revista Médica de Chile*.2003; Vol.131:1313-1320.
22. Dailidienė D, Bertoli MT, Miculevičienė J, Mukhopadhyay AK, Dailidė G, Pascasio MA et al. Emergence of tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*: multiple mutational changes in 16S ribosomal DNA and other genetic loci. *Antimicrob Agents Chemother*.2002, vol.46, no12, p.3940-3946.
23. Anderson K. La resistencia de las bacterias a los antibióticos, ¿un ejemplo apropiado de cambio evolutivo? *Creation Research Society Quarterly*. 2005; Vol.41:318-326.
24. Martínez J, Henao S, Lizarazo J. Resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* en América Latina y el Caribe. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2014, vol. 29, no3.
25. Lohmari H, Bdioui F, Bouhlef W, Melki W, Hellara O, Ben Chaabane N, Safer L, Zakhama A, Saffar H. Clarithromycin versus metronidazole in first-line *Helicobacter pylori* eradication. Prospective and randomized study of 85 Tunisian adults. *La Tunisie Medicale*. 2012; Vol 90 (n°01): 31 –35.
26. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F; Pylora Study Group. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377(9769):905-13.
27. Ermis F, Akyuz F, Uyanikoglu A, Kurt R, Pinarbasi B, Nazik H, Kaymakoglu S, Mungan Z. Second-line levofloxacin-based triple therapy's efficiency for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. *Southern medical journal*.2011; 104(8):579-83.
28. Castaño R, Ruiz M, Campuzano G, Sanín E, Puerta J, Calvo V, Ruiz L, & Álvarez A. Estudio aleatorizado comparando una primera línea de terapia estándar contra *Helicobacter pylori* con claritromicina versus levofloxacina por 10 días. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2013; Vol 28(2), 101-108.
29. Felga G, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodríguez T, Zaterka S, Eisig JN. Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. *Journal of infection in developing countries*. 2010; (11):712-716.
30. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernández M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, Gisbert JL, Marcos S,
31. Moreno-Otero R. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Digestive and Liver Disease*. 2014; Volume 42, Issue 4, 287–290.
32. Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, Molina-Infante J, Aisa AP, Castro-Fernández M, Rodrigo L, Cosme A, Gisbert JL, Fernández-Bermejo M, Marcos S, Marín AC, McNicholl AG. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015; Volume 60, Issue2, pp458-464.

33. Seven G, Cinar K, Yakut M, Idilman R, Ozden A. Assessment of *Helicobacter pylori* eradication rate of triple combination therapy containing levofloxacin. *The Turkish journal of gastroenterology*. 2011; Dec; 22(6):582-6.
34. Castaño R, Ruiz M, Campuzano G, Sanín E, Puerta J, Calvo V, Ruiz L, & Álvarez A. Estudio aleatorizado comparando una primera línea de terapia estándar contra *Helicobacter pylori* con claritromicina versus levofloxacina por 10 días. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2013; 28(2), 101-108.
35. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, Domínguez RL, Ferreccio C, Herrero R, Lazcano-Ponce EC, Meza-Montenegro MM, Peña R, Peña EM, Salazar-Martínez E, Correa P, Martínez ME, Valdivieso M, Goodman GE, Crowley JJ, Baker LH. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10- day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: A randomised trial. *The Lancet*. 2011; Volume 378, Issue 9790, 507 –514.
36. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC, Song IS. Bismuth-containing quadruple therapy as second line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter*.2010; 15(1):38-45.
37. Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, Tsay FW, Lai KH, Kuo CH, Wang SW, Chen A. *Helicobacter pylori* infection: arandomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90(3):180-5.
38. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *AlimentaryPharmacology&Therapeutics*.2014; 40(2):171-7.
39. Trespacios A, Otero W, Mercado M. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in Colombian patients. *Rev Col Gastroenterol*.2010; 25(1).
40. Shiota S, Reddy R, Reyes A, Hernández M, Torres L, Ludisleydis. Mutations in frxA gen that powering metronidazol resistance in *Helicobacter pylori*, detection in Cuban isolates. *Cenic*.2010; Vol. 42, No.1.
41. Natan J, Marcuz F, Correa R. *Helicobacter pylori* Antibiotic resistance in brazil: clarithromycin is still a good option. *Arquivos de Gastroenterologiv*. 2011; 48 – no.4 – out./dez.
42. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, A., El-Serag, H. B., & Graham, D. Y. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Among Male United States Veterans. *Clinical Gastroenterology and Hepatology/10(1016)*.2015; 13(9):1616-24.
43. Seck A, Buruoca C, Dia D, Mbengue M, Onambele M, Raymond J, &Breurec S. Primary antibiotic resistance and associated mechanisms in *Helicobacter pylori* isolates from Senegalese patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*.2013; Vol. 12(3).
44. Song Z, Zhang J, He L, Chen M, Hou X, Li Z & Zhou L. (2014). Prospective multi- region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients. *Digestive and Liver Disease*, 46(12), 1077-1081.
45. Heo J & Jeon S.Changes in the eradication rate of conventional triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2014; 63(3), 141-145.
47. Phan T, Santona A, Tran V, Tran T, Cappuccinelli P, Rubino S, &Paglietti B. High rate of levofloxacin resistance in a background of clarithromycin-and metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in Vietnam. *International journal of antimicrobial agents*. 2015, vol. 45, no 3, p.244-248
48. Almeida N, Romãozinho J, Donato M, Luxo C, Cardoso O, Cipriano M. A, & Sofia C. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(11), 1127-1133.
49. Ahmad N, Zakaria W, & Mohamed R. Analysis of antibiotic susceptibility patterns of *Helicobacter pylori*

50. isolates from Malaysia. *Helicobacter*, 2011; 16 (1),47-51.
51. Çağdaş U, Otağ F, Tezcan S, Sezgin O, Aslan G & Emekdaş G.[Detection of *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance in gastric biopsy specimens]. *Mikrobiyolojibulteni*. 2012; 46(3), 398-409.
52. Karczewska E, Wojtas-Bonior I, Sito E, Zwolińska-Wcisło M, & Budak A. Primary and secondary clarithromycin, metronidazole, amoxicillin and levofloxacin resistance to *Helicobacter pylori* in southern Poland. *Pharmacological Reports*.2011; 63(3), 799-807.
53. Hernández M, Reyes O, & Rodríguez B. La resistencia a antibióticos en *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana de Medicina*. 2008; 47(4), 0-0.
54. Baglan PH, Bozdayl G, Ozkan M et al. Clarithromycin resistance prevalence and IceA gene status in
55. *Helicobacter pylori* isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *J Microbiol*.2006;44:409-16.
56. Gerrits MM, Van Vliet AHM, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:699-709.
57. Castro-Fernández M., Vargas-Romero J. Infección por *Helicobacter pylori*: Prevalencia, investigación y repercusión de la resistencia antibiótica. *Rev. esp. enferm. dig*. 2009; 101(11):743-775.
58. Li Y, Dannelly HK. Inactivation of the putative tetracycline resistance gene HP1165 in *Helicobacter pylori*
59. led to loss of inducible tetracycline resistance. *Arch Microbiol*. 2006; 185: 255-62.
60. Henao S, Otero W, Ángel L & Martínez J. Primary resistance to Metronidazole in *Helicobacter*
61. isolates in adult patients in Bogotá, Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2009; 24(1), 10-15.
62. Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut*. 2004; 53:1374-84
63. Sherif M, Mohran Z, Fathy H, Rockabrand M, Rozmajzl J, Frenk RW. Universal high level primary metronidazol resistance in *Helicobacter pylori* isolated from children in Egypt. *J ClinMicrobiol*.2004; 42:4832-4.
64. Kohanted J, Bazargani A, Saberi-Firoozi M, Mobasser A. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to selected agents by agar dilution method in Shiraz-Iran. *Indian J Med Microbiol*.2007; 25:374-7.
65. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter*. 2007; 12:275-8.
66. De Francesco V, Ierardi E, Zullo A, Hassan C, Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future. *World J Gastrontest*.2012; 3:68-73.