

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas



Factores asociados a la resistencia de *Helicobacter pylori* a los antimicrobianos en pacientes de dos hospitales de la Habana, 2023-2024



Autor : Dr. Michel Andrés Alvarez Pérez

Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Medicina Interna

Tesis para optar por el grado científico de
Master en Infectología y Enfermedades Tropicales

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas

Factores asociados a la resistencia de *Helicobacter pylori* a
los antimicrobianos en pacientes de dos hospitales de la
Habana, 2023-2024

Autor : Dr. Michel Andrés Alvarez Pérez

Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Medicina Interna

Tutores: DrC.Lic. Dennis Pérez Chacón. MSc.

MSc Dr. Rafael Llanes Caballero.

Tesis para optar por el grado científico de
Master en Infectología y Enfermedades Tropicales

2024

Dedicatoria

A mi madre, por enseñarme a andar

A mi esposa, por señalarme el camino

A mis familiares y amigos, por recorrerlo conmigo

A mis hijas, por inspirarme

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por darme el apoyo y la fuerza para seguir adelante.

Al colectivo de profesores de la maestría de Infectología y Enfermedades

Tropicales por enseñarme otra arista de mi profesión.

A mis tutores por sus consejos e infinita paciencia.

A las doctoras Lidunka, María del Carmen, Marcia, Kenia, Ileana, Liset Barroso

y Liset Chao por recibirme en su mundo.

...a todas las personas que estuvieron cerca...

¡Gracias!

RESUMEN

Helicobacter pylori es una bacteria ubicua muy resistente al ácido gástrico. Se estimó la prevalencia global de *Helicobacter pylori* era de aproximadamente el 50% de la población mundial. Estudios previos establecieron que la colonización de *H. pylori* estaba directamente involucrada en la aparición de varias enfermedades gastrointestinales. Al erradicar la bacteria se podrían curar las lesiones gastrointestinales, retrasar el desarrollo y reducir la recurrencia de úlceras pépticas y cánceres gástricos.

La resistencia de *H. pylori* frente a los antimicrobianos, es la principal causa de fallo terapéutico. En el estudio, evaluamos la relación entre los patrones fenotípicos de resistencia a claritromicina, metronidazol, amoxicilina, levofloxacino, tetraciclina y rifampicina en biopsias gástricas con elementos propios del enfermo.

Se recuperaron 21 cultivos. El porcentaje de resistencia encontrado fue de 95,2 %, 38,1 % y 19 % frente a metronidazol, claritromicina y levofloxacina, respectivamente; y un 4,8 % a amoxicilina. No hubo aislamientos resistentes a la tetraciclina ni rifampicina. Ocho de los 21 aislamientos mostraron resistencia a dos o más antibióticos, siendo la de mayor frecuencia la multi resistencia a metronidazol, claritromicina y levofloxacina. La presente investigación proporciona una información preliminar de interés para definir futuras estrategias terapéuticas de la infección por *Helicobacter pylori* en el país, particularmente, en las fallas del tratamiento de primera línea.

Palabras clave:

Helicobacter pylori, factores predisponentes, Farmacorresistencia bacteriana, Resistencia a Antimicrobianos

Glosario de términos

AMO	amoxicilina
CIMEQ	Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
CLA	claritromicina
H. pylori	Helicobacter pylori
IPK	Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"
LFX	levofloxacin
MET	metronidazol
RAM	Resistencia antimicrobiana
RIF	rifampicina
TET	tetraciclina

Contenido	
INTRODUCCIÓN	9
Problema de investigación.....	10
Objetivos	11
General	11
Específicos.....	11
Marco teórico.....	12
Historia.....	12
Microbiología.....	13
Patogenia.....	13
Epidemiología	15
Manejo	16
Diagnóstico	16
Tratamiento.....	25
Control de eficacia	29
MATERIAL Y MÉTODOS	30
Sitios de estudio.....	30
Diseño general y marco temporal del estudio	30
Definición de conceptos.....	31
Operacionalización de variables	32
Estrategia metodológica de la fase cualitativa	34
Diseño y marco temporal	34
Técnicas y procedimientos para la recolección de datos.....	34
Procesamiento y análisis de la información cualitativa	35
Estrategia metodológica de la fase cuantitativa (CUAN).....	36
Diseño y marco temporal	36
Universo, muestra y criterios de inclusión y exclusión.....	36
Técnicas y procedimientos para la recolección de datos.....	37
Procesamiento y análisis de la información cuantitativa	39
Limitaciones potenciales del estudio.....	39
Consideraciones éticas	40

Resultados	41
Fase cualitativa	41
Entrevista a expertos	41
Revisión documental.....	44
Fase CUANTITATIVA	46
Resistencia antimicrobiana	51
Conclusiones.....	57
Recomendaciones.....	58
BIBLIOGRAFÍA	59
ANEXOS	62
Anexo 1 Entrevista a expertos	63
Anexo 2. Consentimiento informado del paciente	64
Anexo 3. Ficha de recolección de datos	67

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria ubicua muy resistente al ácido gástrico. Se estimó la prevalencia global de *H. pylori* era de aproximadamente el 50% de la población mundial⁽¹⁾. Estudios previos^(2, 3) establecieron que la colonización de *H. pylori* estaba directamente involucrada en la aparición de varias enfermedades gastrointestinales. La evidencia ^(4, 5)ha sugerido que al erradicar la bacteria se podrían curar las lesiones gastrointestinales, retrasar el desarrollo ⁽²⁾ y reducir la recurrencia de úlceras pépticas y cánceres gástricos⁽⁶⁾.

La infección por *H. pylori* debe ser tratada con antimicrobianos como cualquier otra afección bacteriana. Actualmente, existen tres estrategias principales de erradicación basadas en antimicrobianos: terapia cuádruple, triple y secuencial con bismuto ⁽⁶⁾. En Cuba los antimicrobianos más usados son, CLA, MET, LFX, AMO y TET. Desafortunadamente durante las últimas décadas, la tasa de erradicación de *H. pylori* ha disminuido debido a la creciente RAM.

En Cuba existen escasos reportes sobre la sensibilidad antimicrobiana *in vitro* de *H. pylori*. En el año 2005, Gutiérrez y colaboradores notificaron un 3% de resistencia a CLA en 121 aislamientos de este microorganismo recuperados en la provincia La Habana. En el período 2005-2007, el Laboratorio Nacional de Referencia de *Neisserias* y *Helicobacter* (LNRNH) del Instituto "Pedro Kouri" (IPK), investigó la sensibilidad de 70 aislamientos obtenidos de niños y adultos, de tres hospitales de La Habana, lo que demostró una resistencia elevada a MET (85%) y ciprofloxacina (22,5%), una resistencia moderada a CLA (10%) y una baja resistencia a AMO (1,6%); y no se encontró ningún aislamiento resistente a TET. También fueron identificadas varias mutaciones en los genes *rdxAy23SARNr*, relacionadas con la resistencia a MET y CLA, respectivamente ⁽⁷⁾.

En 2018 Fu Lei y colaboradores⁽⁸⁾, condujeron una investigación similar en el Instituto de Gastroenterología, en la que fue validada la prueba rápida de ureasa (PRU) producida en el IPK como método diagnóstico de la infección por *H.pylori* y también se encontró una elevada resistencia a MET y levofloxacina y una buena actividad antimicrobiana *in vitro* de AMO, TET y rifabutina, por lo que se recomiendan en el arsenal terapéutico de esta infección. La resistencia a CLA estuvo mediada por la mutación A2143G, lo que la convierte en el principal mecanismo involucrado en la resistencia a este antibiótico.

Las bacterias solo se adaptan a las condiciones en las que se encuentren. El uso inadecuado de antimicrobianos dentro y fuera del ámbito clínico ha creado un entorno propicio para el desarrollo de *RAM*. La baja disponibilidad de antimicrobianos efectivos en poblaciones de escasos recursos y el difícil acceso a los servicios de salud, sumado a la venta no controlada de medicamentos y la ausencia de innovación por parte de la industria farmacéutica, complican el manejo del problema⁽⁹⁾.

Para controlar la *RAM* se requiere la actuación conjunta de los profesionales de la salud con otros sectores de la sociedad. Se hace necesario estudiar la influencia del medio ambiente en el desarrollo de la *RAM* (enfoque **ecológico-ambiental**), desarrollar acciones para sensibilizar y educar a la población sobre el uso adecuado de los antimicrobianos (enfoque **político-social**).⁽¹⁰⁾ Los profesionales de la salud, al estudiar la relación entre el agente patógeno, las personas enfermas y los fármacos utilizados en el manejo de la enfermedad infecciosa; ofrecen una panorámica sobre la magnitud del problema en los seres humanos.⁽¹¹⁾

En nuestro medio la resistencia de *H. pylori* ha sido abordada en su gran mayoría tomando la bacteria como centro del problema. No obstante, varios investigadores⁽¹²⁻¹⁴⁾ argumentan sobre la importancia orientadora en la práctica clínica de los factores de riesgo para la *RAM* de *H. pylori*. Al analizar las correlaciones entre estos elementos podremos optimizar el uso de antimicrobianos.

En el estudio actual, investigamos la resistencia a CLA, MET, AMO, LFX, TET y RIF, así como su relación con factores de riesgo de resistencia a los antimicrobianos. La presente investigación intentará ofrecer herramientas que permitan predecir la existencia de patrones fenotípicos de resistencia antibiótica teniendo en cuenta elementos propios del enfermo.

Problema de investigación.

¿Qué factores dependientes del paciente se relacionan con los patrones fenotípicos de resistencia antimicrobiana identificados en los aislamientos de *H. pylori* recuperados en los servicios de Gastroenterología del IPK y el CIMEQ, entre junio del 2023 y junio del 2024?

Objetivos

General

Examinar que factores propios del paciente se relacionan con la aparición y desarrollo de la RAM de *H. pylori* en los servicios de Gastroenterología del IPK y del CIMEQ entre junio del año 2023 y junio del 2024.

Específicos

1. Sistematizar los factores propios del paciente relacionados con la resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos.
2. Caracterizar los pacientes evaluados de acuerdo a los factores propios del paciente relacionados con la resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos.
3. Caracterizar los patrones fenotípicos de resistencia antimicrobiana de las cepas de *H. pylori* aisladas.
4. Explorar la relación entre los patrones fenotípicos de resistencia antimicrobiana de *H. pylori* con los factores propios del paciente.

Marco teórico

H. pylori es una bacteria exitosa colonizando al ser humano. Pese a su elevada prevalencia, la mayoría de los pacientes no desarrollan formas graves ni complicaciones de la infección. Este microorganismo llega por primera vez al estómago humano en edades tempranas de la vida, aunque no están claros los factores que condicionan el desarrollo de gastritis, úlceras, tumores gástricos y otras complicaciones relacionadas⁽¹⁵⁾

La infección por *H. pylori* se trata con antimicrobianos como cualquier otra afección bacteriana. Su control redundaría en la disminución de las complicaciones. No obstante, el manejo constituye un dilema en la práctica clínica habitual. Aunque existe consenso a nivel internacional sobre las pautas de tratamiento de las infecciones producidas por esta bacteria, su éxito depende en gran medida del desarrollo de RAM por el organismo. (9, 16-19)

Desde una perspectiva general la RAM abarca elementos referentes al agente causal, aspectos propios del enfermo y otros referentes a las pautas de tratamiento. En este orden de ideas veremos algunas características específicas del *H. pylori* como agente causal.

Historia

A pesar de colonizar el estómago de los seres humanos desde tiempos remotos, la implicación de *H. pylori* como causa de enfermedad digestiva no fue aceptada hasta finales del siglo XX. Hasta ese momento, se pensaba que el desarrollo de las úlceras gastroduodenales se debía al consumo de comidas picantes o el estrés. Cuando se lograba visualizar algún microorganismo en muestras de mucosa gástrica era considerado como parte de la microbiota acompañante.⁽²⁰⁾

En la década de 1980, Warren y Marshall demuestran que *H. pylori* vivía en el estómago y establecen su papel como agente causal en el daño de la mucosa gástrica. En este lapso se describió por primera vez la triple terapia antibiótica para el tratamiento de la úlcera péptica, además de ser reconocido el género *Helicobacter*, haciendo referencia al movimiento de sus flagelos en forma de hélice. El término, pylori, proviene del latín pylorus y hace referencia al píloro.⁽²⁰⁾

En 1994, se relacionó a *H. pylori* con la úlcera péptica y se recomienda el uso de antimicrobianos para su erradicación. Ese mismo año, la Agencia

Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) incluyó a *H. pylori* dentro del grupo de agentes carcinogénicos de clase 1. En 2017 la Organización Mundial de la Salud incluyó a *H. pylori* resistente a CLA en una lista de patógenos con alta prioridad para la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos. [\(21\)](#)

Microbiología.

Helicobacter pylori es un bacilo Gram negativo, en forma de espiral, con dimensiones entre 0,5-1 μm x 2-4 μm y posee varios flagelos en uno de sus extremos. Tiene, además, metabolismo respiratorio que no fermenta ni oxida azúcares a excepción de la glucosa. Muestra actividad de las enzimas ureasa, catalasa y oxidasa. Las colonias tienen un diámetro de 1 a 2 mm, son translúcidas y ligeramente brillantes. El transporte y procesamiento de las muestras para el estudio de *H. pylori* deben realizarse lo más rápido posible, protegiéndolas de la deshidratación, de la acción del aire y manteniéndola a bajas temperaturas. Se recomienda conservar las biopsias a una temperatura entre 2-10° C si se van a procesar dentro de las primeras 24 horas o congelar a -70° C en caso de que se demore más tiempo. Los cultivos deben ser incubados por un tiempo no menor de 10 días antes de considerarlos como negativos. Para garantizar el crecimiento de esta bacteria se requieren condiciones específicas (5-10% de O₂, 5-10% de CO₂, 80-90% de N₂ a 35-37°C y con un 90 y 95% de humedad) para su óptimo crecimiento. No obstante, también es capaz de crecer en medios de cultivo no selectivos siempre que contengan sangre o sus derivados.

El genoma de *H. pylori* consiste en una sola molécula circular de ADN, con un tamaño entre 1,5-1,8 Mpb y unas 1590 secuencias codificantes (CDS). La secuenciación del ADN demuestra la presencia zonas de plasticidad que explican la gran diversidad genética entre cepas. [\(22\)](#)

Patogenia

La patogenicidad de *H. pylori* depende de la interacción entre los factores de virulencia bacterianos con elementos propios del hospedero que modulan la respuesta inmune. El proceso implica la colonización de la mucosa gástrica y la liberación por parte de la bacteria de sustancias que dañan dicha mucosa, iniciándose así la respuesta inmunológica local con liberación de mediadores químicos que favorecen la inflamación tisular. [\(15\)](#)

La enzima ureasa es fundamental en este proceso. Es una metaloenzima citoplasmática que cataliza la hidrólisis de urea obteniéndose dióxido de carbono y amoníaco, con el consiguiente aumento del pH gástrico, lo que permite la supervivencia de la bacteria durante un periodo prolongado. Los iones de amonio neutralizan en la membrana interna los protones que entran desde el estómago al espacio periplasmático. El amonio liberado es tóxico para las células epiteliales de la mucosa gástrica y daña la microcirculación provocando necrosis tisular y favorece el desarrollo de gastritis atrófica crónica.⁽¹⁵⁾

Helicobacter pylori posee entre 4 y 7 flagelos mono polares que le confieren gran movilidad. La enzima *proteasa*, por su parte degrada la estructura polimérica del moco, lo que sumado a la morfología espirilar de la bacteria facilita su movimiento a través del moco.⁽¹⁵⁾

Otro elemento a destacar es la protección conferida por las *adhesinas* frente a la acidez gástrica, la regeneración por desprendimiento de la capa mucoide y el vaciamiento gástrico. Las adhesinas son proteínas de membrana externa (OMPs). Entre las más importantes están: **BabA** (blood antigen binding adhesion) **HopSu OMP28**, **SabA** (sialic acid binding adhesion). **HopPu OMP17**, **OipA** (Outer Inflammatory Protein). **HopHu OMP13**, **HpaA** (H. pylori adhesin A) y la **HombB**.⁽¹⁵⁾

Helicobacter pylori tiene varios mecanismos que facilitan su tránsito de la luz hasta el epitelio gástrico. Una vez allí, produce daños en la mucosa gástrica por diferentes vías. Una de ellas es el sistema **CagA** (citotoxin-associated gen A). Se considera un marcador de virulencia por sí mismo, y permite clasificar las cepas en dos grupos: CagA positivas y CagA negativas. Las cepas CagA positivas se relacionan, con formas clínicas más graves, como son la gastritis severa, la atrofia de la mucosa, úlcera péptica y cáncer gástrico.⁽¹⁵⁾

La citotoxina vacuolizante **VacA** (vacuolating citotoxin). El importante polimorfismo del gen que lo codifica genera distintas combinaciones que podrían tener comportamientos más o menos agresivos. Sus principales efectos incluyen: la inducción de apoptosis de las células epiteliales gástricas, estimular la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y de ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la amplificación de la respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica.⁽¹⁵⁾

Cabe resaltar que existen otros factores involucrados en el daño de la mucosa. Es así que el lipopolisacárido (LPS) en el caso de *H. pylori* tiene estructura similar a los antígenos de Lewis lo que ayuda en la evasión de la respuesta inmune y la inducción de la formación de autoanticuerpos, que contribuyen al desarrollo de gastritis atrófica. Además, el lípido A por su estructura modificada, presenta resistencia a péptidos catiónicos antimicrobianos (CAMPs) producidos por el paciente, disminuyendo su toxicidad y favoreciendo la evasión de la respuesta inmune.⁽¹⁵⁾

H.pylori, también es capaz de contrarrestar el estrés oxidativo generado durante la colonización de la mucosa gástrica a través de sistemas antioxidantes tales como: Superóxido dismutasa, Catalasa o peroxidasa, Peroxirredoxinas, Flavoproteína MdaB, Endonucleasas (*Reparadoras de ADN*), *Proteínas MutS, MutL y MthH*(sistema *missmatch-repair*) y la *Metonínsulfóxido reductasa*.⁽¹⁵⁾

Por otra parte, se ha comprobado que el $\text{Tip } \alpha$ (TNF- α inducing protein) presenta una potente actividad carcinogénica al penetrar el núcleo celular y unirse al ADN.⁽¹⁵⁾ Por último, *H.pylori* puede liberar componentes virulentos a través de vesículas extracelulares(exosomas), que transportan proteínas como CagA y VacA a otras células. De esta forma se amplifica la disfunción celular y promueve alteraciones en zonas de la mucosa más allá de donde la bacteria está directamente adherida.⁽¹⁵⁾

Epidemiología

En la actualidad se estima que *H. pylori* es la infección humana más frecuente en el mundo, afectando aproximadamente al 50% de la población mundial.⁽²³⁾

Con mayor frecuencia, el microorganismo se adquiere en la primera infancia⁽²²⁾, con diferencias entre países de acuerdo a su nivel socioeconómico. Las cifras de prevalencia más altas corresponden a regiones con bajo nivel de desarrollo socioeconómico (60-80% de la población en edad adulta). La mayor prevalencia se sitúa en África (79,1%), Sudamérica y Caribe (63,4%), y la menor en Norteamérica (37,1%) y Oceanía (24,4%). Respecto a la situación en Europa, los países como Portugal, Polonia y España tienen la mayor tasa de prevalencia.⁽²⁴⁾

En la mayoría de los casos, la infección por *H. pylori* es asintomática. Sólo un pequeño porcentaje de personas presenta manifestaciones clínicas. El ser humano se considera el hospedero natural de *H. pylori*, y la mucosa gástrica su

“nicho” ecológico. Se ha investigado sobre la existencia de un reservorio medioambiental de la bacteria, en que el agua actúa como un reservorio, donde *H. pylori* interactúa con el microplancton acuático, como el caso del *Vibrio cholerae*. ⁽²⁵⁾

H. pylori ha sido aislado en la saliva, la placa dentaria, el contenido gástrico y las heces de las personas infectadas. Se transmite de persona a persona por tres vías: fecal-oral (la más frecuente en los países con bajo nivel socio económico), oral-oral (la más frecuente en los países desarrollados) y gástrica-oral (principalmente en la población infantil al entrar en contacto el vómito de una persona infectada con la cavidad oral de otra). Aunque la transmisión en el núcleo familiar, constituye el principal mecanismo de propagación, se ha descrito la transmisión a través de dispositivos sanitarios (iatrogénica) como sondas o endoscopios que no se han desinfectado adecuadamente. ⁽²⁾

Manejo

Se basa en la confirmación del agente causal y la estrategia para erradicarlo. Monitorizando la ocurrencia de efectos adversos. En el caso de *H. pylori*, se ha hecho necesario enfatizar en el control de la eficacia tiempo después de culminado el tratamiento.

Diagnóstico

La confirmación de la presencia del patógeno transita desde la sospecha, originada durante la anamnesis, hasta la demostración del agente y su repercusión en el organismo.

Antecedentes patológicos personales

La diferencia entre las prevalencias de la infección por *H.pylori* entre países desarrollados y en vías de desarrollo, está asociada con el nivel socioeconómico y la higiene.⁽¹⁵⁾ Varios investigadores ^(12, 14) han relacionado la resistencia antimicrobiana con aspectos obtenidos por el interrogatorio. Se ha encontrado que las tasas de resistencia pueden estar influenciada por factores como: el sexo, la edad y el color de la piel.

En niños, por ejemplo, se ha observado que el 67.5% presentaba resistencia al menos a un fármaco, y un 16.3% presentaron doble resistencia, lo que resalta la importancia de un enfoque personalizado en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Las series sitúan al sexo femenino como el de mayor prevalencia

mientras que la prevalencia a nivel mundial es mayor en zonas donde predomina el color de piel no caucásico. [\(22, 24\)](#)

Estudiar el estilo de vida es fundamental por varias razones: el consumo de agua tratada, de alcohol, de tabaco y de café puede afectar negativamente la eficacia de los antimicrobianos y aumentar la resistencia de *H. pylori*. [\(22\)](#)

Las condiciones de higiene individual y saneamiento ambiental también pueden influir en la propagación de la bacteria. Comprender cómo estos factores afectan la RA ayuda a desarrollar estrategias efectivas para el tratamiento y la prevención de infecciones por *H. pylori*. [\(22, 24\)](#)

La adherencia al tratamiento en este caso particular hace referencia al cumplimiento del tratamiento como principal predictor del éxito en el manejo de la infección por *H. pylori*. No se conoce el nivel de adherencia a la terapia por encima del cual hay un beneficio para la erradicación en *H. pylori* refractario; sin embargo, los estudios demuestran que la adherencia a >60% a >90% del curso prescrito podría ser suficiente para una erradicación exitosa, al menos en la infección primaria por *H. pylori*. [\(18\)](#) El umbral probablemente varía según los factores individuales y podría ser plausiblemente más alto para *H. pylori* refractario. Se ha determinado que la tasa de éxito se sitúa en un 96% en pacientes que tomaban como mínimo un 60% de la medicación, y disminuía hasta un 69% con porcentajes inferiores. [\(18, 26\)](#)

Las condiciones de salud adicionales pueden influir significativamente en la respuesta del cuerpo a la infección y en la eficacia de los antimicrobianos. El uso de múltiples medicamentos puede conducir a interacciones farmacológicas que afectan la actividad de los antimicrobianos y condicionan la adherencia al tratamiento. [\(27\)](#) [\(28\)](#)

Especial atención merece el caso de la coinfección *H. pylori*/VIH. La infección por *H. pylori* no se considera una enfermedad oportunista, pero es causa de alteraciones gastrointestinales en las personas que viven con VIH (PVCV). Los enfermos con recuentos bajos de CD4 tienen mayor riesgo de complicaciones incluyendo infecciones gastrointestinales oportunistas que complican el diagnóstico y el tratamiento en general. [\(23\)](#).

Las pruebas de diagnóstico serológicas son menos confiables prefiriéndose la detección de antígenos fecales o urea en el aliento, aunque pueden afectarse por la gravedad de la infección por VIH. [\(27\)](#)

El manejo de *H. pylori* en PVCV utiliza las mismas directrices que en el resto de la población. No obstante, la resistencia a los antimicrobianos de las cepas de *H. pylori* aisladas en estos pacientes ha aumentado en comparación con el resto de la población. (29, 30)

Los pacientes con VIH, pueden tener dificultades para seguir un régimen adicional con efectos adversos importantes. En este sentido, se deben adaptar los regímenes de tratamiento de acuerdo a los resultados de las pruebas de susceptibilidad antibiótica. (27)

Otro caso importante es la Diabetes Mellitus. Los cambios en la microvascularización gástrica y la absorción de fármacos en pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus y sangrado del tracto gastrointestinal pueden influir el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. La tasa de resistencia a CLA en *H. pylori* aumentó 1,8 veces en pacientes con Diabetes Mellitus. (14, 31)

Se han reportado diferentes resultados en la literatura con respecto a la relación entre la infección por *H. pylori* y el tabaquismo y el consumo de alcohol. (32)

H. pylori también está presente en la saliva, las heces, la cavidad oral, la placa dental y el tejido amigdalino. Por lo tanto, pueden producirse reinfecciones a pesar de una erradicación previa exitosa de *H. pylori*. Jia et al. (33) encontraron que la tasa de positividad en individuos sometidos a tartrectomía y pulido de la superficie dental de manera regular, era menor que en individuos con pocas visitas al estomatólogo.

Se sabe que la infección por *H. pylori* se transmite a través de la contaminación principalmente del agua potable, particularmente en las áreas rurales. En un estudio realizado por Ahmed y cols. (34) en el sur de la India, la infección por *H. pylori* en individuos que bebían agua de pozo fue más frecuente que en aquellos que bebían agua del grifo. Ese mismo estudio reportó mayor prevalencia de *H. pylori* en pacientes que bebían agua de pozo o del grifo comparada con los pacientes que consumían agua envasada comercialmente. La resistencia a los antimicrobianos es causa importante de fallo en la erradicación de *H. pylori*. En este sentido Savoldi reporta tasas de resistencia primaria a los antimicrobianos en la región de Asia y el Pacífico del 17% para CLA, el 44% para MET, el 18% para LFX, el 3% para AMO y el 4% para TET.

Además, las tasas de resistencia a CLA y LFX aumentaron con el tiempo, mientras que las tasas de otros antimicrobianos se mantuvieron estables⁽³⁵⁾.

El aumento de la resistencia a las quinolonas se asocia frecuentemente con el aumento del uso de quinolonas de nueva generación. ⁽³⁶⁾ Varios factores, como la edad, la región de residencia, la resistencia a CLA o MET, las infecciones del tracto urinario y los antecedentes de uso de antimicrobianos en el último año pueden conducir al desarrollo de la resistencia a las quinolonas. ⁽³⁷⁾ Previamente se demostró que la resistencia a CLA se asociaba con el uso previo de macrólidos, la edad, el sexo femenino, el origen étnico, la presencia de dispepsia no ulcerosa, el tabaquismo y la región geográfica. Por su parte, la resistencia a MET se asociaba con el uso previo de antimicrobianos nitroimidazólicos, el sexo femenino, la región geográfica, el nivel de desarrollo, los factores socioeconómicos y el origen étnico. ^(14, 37)

Clínica

En la mayoría de los casos, la infección por *H. pylori* es asintomática. Sólo un pequeño porcentaje de personas presenta manifestaciones clínicas del aparato digestivo (gastritis, úlcera péptica, linfoma asociado a mucosa (MALT) y adenocarcinoma gástrico. Existe fuerte evidencia a favor de la asociación entre *H.pylori* y entidades como: la anemia ferropénica refractaria y la púrpura trombocitopénica idiopática crónica⁽³⁸⁾ La infección por *H. pylori*, ha sido relacionada con: la enfermedad isquémica coronaria, el Síndrome de Raynaud, la urticaria crónica, la enfermedad de Alzheimer y la Enfermedad de Parkinson. Sin embargo, no existen suficientes evidencias que demuestren dicha causalidad y se requieren más estudios e investigaciones para avalar la asociación.⁽³⁸⁾

Estudios complementarios

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* puede realizarse por métodos invasivos (requieren la realización de endoscopia digestiva con toma de biopsia gástrica) o no invasivos (no requieren la realización de endoscopia). El método diagnóstico perfecto sería uno no invasivo o mínimamente invasivo, barato, seguro, disponible en todos los centros, que sea capaz de diferenciar entre infección activa y pasada y que permita detectar sensibilidad antibiótica. Ninguno de los métodos que existen en la actualidad cumple todas estas características. Todos presentan ventajas e inconvenientes. A la hora de elegir el más adecuado

hay que tener en cuenta el fin (epidemiológico, diagnóstico o de seguimiento), el nivel de la atención al que pertenece el centro dónde se realice el estudio y las características de cada paciente.⁽²⁴⁾

Técnicas moleculares.

La tecnología PCR es aplicable en el estudio de muestras de biopsia gástrica y heces.⁽³⁹⁾ La extracción del ADN directamente de la biopsia permite la aplicación de técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional o a tiempo real para la detección de *H. pylori*. De esta manera se posibilita el estudio de regiones del genoma implicadas en la patogenicidad y la sensibilidad antibiótica al mismo tiempo que permite comparar aislamientos de *H. pylori* cultivados del mismo paciente o de familiares. Como alternativa han publicado estudios que realizan PCR sobre jugo gástrico y la saliva con resultados prometedores.⁽¹⁸⁾

Métodos invasivos

Son aquellos para los que es necesaria la obtención de una biopsia gástrica tomada mediante endoscopia digestiva. Este procedimiento además de ser incómodo y molesto para el paciente con posibles complicaciones que pueden suceder en pacientes con comorbilidades. Por otra parte, este proceder debe de ser realizado en centros especializados por médicos endoscopistas. Además, la toma de biopsia puede generar falsos negativos ya que existe la posibilidad que la toma de la muestra se realice de regiones de la mucosa gástrica donde no se encuentra presente *H.pylori*.⁽⁴⁰⁾

En la actualidad, los avances tecnológicos en el campo de la endoscopia permiten la observación detallada de la mucosa gástrica. Este proceder se utiliza en el diagnóstico de gastritis para evaluar el riesgo de cáncer y determinar la presencia o no de *H. pylori*. Desde 2013 se adopta, un sistema de evaluación endoscópica del grado de severidad de la gastritis. clasificación de Kyoto organiza los hallazgos endoscópicos relacionados a la infección por *H. pylori* (patrón nodular, eritema difuso y atrofia de la mucosa además de la metaplasia intestinal y los pliegues engrosados con o sin redistribución de las vénulas colectoras) en una escala de 0 a 8. La atrofia, la metaplasia intestinal, los pliegues engrosados y el patrón nodular se asocian a mayor riesgo de cáncer gástrico. El eritema difuso y la redistribución del patrón de las vénulas colectoras, por su parte, se relacionan con el estado de la infección. En individuos sin historia

de tratamientos erradicadores anteriores, la tasa de infección en las categorías 0,1 y ≥ 2 fueron 1.5%, 45% y 82% respectivamente. Un valor 0 descarta la infección por *H. pylori* mientras que valores iguales o superiores a dos la confirman. Valores de cuatro o superiores pudieran indicar riesgo de cáncer gástrico.⁽⁴¹⁾

Siempre se ha recomendado la toma de una biopsia de la zona del antro. Sin embargo, hay numerosos autores que aconsejan la toma adicional de una biopsia de la zona de gran curvatura del cuerpo gástrico, sobre todo en el caso de pacientes con atrofia severa del antro, úlcera o metaplasia duodenal, ya que en estas situaciones la carga bacteriana en el antro disminuye. Además, si se quieren llevar a cabo distintos métodos de diagnóstico se recomienda la toma de más de una biopsia de cada localización.⁽⁴²⁾

La sensibilidad de los métodos de diagnóstico invasivos disminuye si la carga bacteriana es baja como ocurre con la ingestión previa de inhibidores de la bomba de protones (IBP), antiulcerosos (sales de bismuto) y antimicrobianos.⁽⁴²⁾

Histología.

La obtención de la biopsia gástrica permite: analizar histológicamente el tejido, realizar tinción Gram de la biopsia, realizar la prueba rápida de la ureasa y el cultivo de la biopsia además de aplicar métodos moleculares directos. Fue el primer método en ser utilizado para el diagnóstico de la infección de *H. pylori*. Su principal ventaja radica en ser el único método que permite detectar la presencia de *H. pylori* y al mismo tiempo determinar el nivel de daño tisular.⁽²⁴⁾

La estadificación histológica de la gastritis incluye el grado de severidad de la inflamación, la presencia de neutrófilos, el grado de atrofia, la densidad de *H. pylori*, la presencia de metaplasia intestinal, así como la presencia de hiperplasia linfoide.^(43, 44) Entre las tinciones utilizadas tenemos: la tinción de Warthin-Starry o tinción plata, la tinción de Giemsa, la tinción de Gram directa y la tinción de hematoxilina-eosina.

Las técnicas histológicas en el diagnóstico de *H. pylori* tienen una sensibilidad y especificidad menor que la del cultivo. Otros inconvenientes son: no aportar información sobre sensibilidad antibiótica y ser altamente dependientes de la experiencia del examinador. Se recomienda la realización de técnicas inmuno histoquímicas con anticuerpos mono o policlonales en los casos de gastritis crónica negativos mediante las tinciones convencionales.⁽²⁴⁾

La **prueba rápida de la ureasa** (*rapid urease test, RTU*) es un método de diagnóstico sencillo, barato y rápido. Consiste en poner en contacto la biopsia gástrica con un medio líquido que contiene urea y un indicador de pH. La muestra cambia de color si ella existe actividad ureasa.

Aunque es una prueba altamente específica (95-100%), su sensibilidad (85-95%) puede verse afectada por tamaños de muestra pequeños, ya que menos de 10⁴ células bacterianas pueden dar lugar a resultados falsos negativos ^(42, 45). La RTU puede dar resultados falsos negativos por el uso previo de IBPs y/o antimicrobianos, así como por la presencia de sangre en la biopsia. Por otra parte, podrían producirse resultados falsos positivos por la presencia de otros gérmenes productores de ureasa en la muestra, como *Proteus* o *Citrobacter*. No obstante, la frecuencia de falsos positivos es muy reducida, debido a que el número de bacterias contaminantes en la cavidad gástrica suele ser bajo. Otra limitación de esta técnica es que no aporta información respecto al estado de la mucosa gástrica ni respecto a la sensibilidad antibiótica. ⁽⁴²⁾

El **cultivo**, por su parte, es el método más específico (prácticamente del 100%) con una sensibilidad entre el 85-95%. La principal ventaja es que permite el estudio de sensibilidad frente a todos los antimicrobianos empleados en clínica, la caracterización de los factores de virulencia y el tipado de las cepas con fines epidemiológicos. La sensibilidad depende en gran medida de la experiencia en su cultivo y de que la toma y el transporte de la biopsia se realicen en las condiciones adecuadas. ⁽⁴²⁾

A partir de las colonias crecidas la identificación de *H.pylori* puede realizarse mediante distintos métodos: tinción de Gram y observación al microscopio, pruebas bioquímicas de ureasa, catalasa y oxidasa (son positivas las tres), espectrometría de masas MALDI-TOF y técnicas moleculares. ⁽⁴⁰⁾

Métodos no invasivos

La principal ventaja de los métodos no invasivos estriba en que no requieren la realización de endoscopia digestiva. En cuanto a los inconvenientes, uno de los más importantes es que, al no disponer de la bacteria, no permiten el estudio de sensibilidad frente a los antimicrobianos utilizados en clínica. Otro inconveniente es, no poder determinar el grado y tipo de lesión de la mucosa gástrica. ⁽⁴⁶⁾

Los métodos no invasivos utilizados en el diagnóstico de *H. pylori* son los siguientes:

Test de aliento o urea breath test (UBT).

El test de urea en el aliento es un método sencillo, no doloroso ni molesto para el paciente y sin ningún riesgo médico. Se basa en la detección de variaciones en la cantidad de isótopos de carbono en el aire espirado en pacientes con *H. pylori*. Entre las mediciones se ingiere entre 50 y 75 mg de urea marcada con ^{13}C (no radiactivo) o ^{14}C (radiactivo). Si hay presencia de *H. pylori*, la urea será hidrolizada y se eliminará en el CO_2 expirado. Los resultados falsos negativos están en relación con sangrado digestivo, el uso previo de IBPs, antiácidos y antimicrobianos. Aunque infrecuente, puede haber falsos positivos en caso de presencia de otras bacterias productoras de ureasa. Un resultado positivo indica infección activa, mientras que una infección pasada dará un resultado negativo.

Estas características sumadas a una gran sensibilidad y especificidad (superiores al 95%) lo convierten en el método no invasivo de elección más recomendado, especialmente para confirmar la erradicación de la bacteria.⁽¹⁸⁾

Serología.

La detección en suero de anticuerpos específicos también es útil en el diagnóstico. *H. pylori* provoca en el organismo una respuesta inmunitaria, tanto local como sistémica. Puesto que la principal respuesta sistémica es de tipo IgG la detección de estos anticuerpos es la más utilizada para el diagnóstico. La detección serológica de IgG anti *H. pylori* no se ve influenciada ni por el sangrado gástrico ni por la toma previa de IBPs y antimicrobianos. Son recomendados en situaciones donde la carga bacteriana sea baja.⁽⁴⁶⁾

Una desventaja importante es que no permite distinguir entre infección activa o pasada. Sin embargo, la serología es útil para realizar estudios epidemiológicos de prevalencia. La detección de anticuerpos frente a factores de virulencia específicos de *H. pylori* como CagA o VacA se ha estudiado como posibles marcadores de infección por cepas relacionadas con el desarrollo de cáncer gástrico. Las técnicas serológicas más empleadas están basadas en inmunoensayos enzimáticos: ELISA y CLIA (reacción de quimio luminiscencia).⁽⁴⁶⁾

Detección de antígeno en heces.

La detección de antígeno en heces es un método no invasivo con una sensibilidad y especificidad superior al 90-95% e importantes ventajas. Por un lado, para el paciente es un método cómodo, sencillo y que no requiere ningún

esfuerzo por su parte. Esto lo hace especialmente útil cuando se trata de niños pequeños. Otra ventaja es que puede ser utilizado para verificar la erradicación de *H. pylori* realizando un control a las 4-6 semanas de finalizado el tratamiento. Una desventaja es que, la toma previa de IBPs o antimicrobianos y el sangrado pueden afectar a sus resultados, ocasionando falsos negativos. Tampoco permite la realización del estudio de sensibilidad antibiótica. Existen dos tipos de test de detección de antígeno en heces, aquellos que utilizan anticuerpos policlonales y los que utilizan monoclonales (de mejores resultados).

Detección de resistencias.

Ante la exposición a un medio hostil, las bacterias expresan mecanismos de resistencia capaces de minimizar los daños provocados garantizando su supervivencia como especie. El desarrollo de resistencias es un fenómeno natural que ha sido observado desde el descubrimiento de los primeros antimicrobianos. La identificación de los patrones de RA es una herramienta importante en la concepción del tratamiento erradicador de *H. pylori*.

Los métodos de detección de resistencias frente a los antimicrobianos utilizados en clínica pueden ser fenotípicos o basados en el análisis bioinformático de genomas secuenciados. [\(25, 47\)](#)

Los *métodos fenotípicos* se basan en enfrentar a la bacteria con el antibiótico en un medio de cultivo y observar la inhibición o el crecimiento de la colonia. La detección de resistencias de forma es barata y permite estudiar la sensibilidad a tantos antimicrobianos como se desee. Tienen como inconvenientes el lento crecimiento de *H. pylori* y la facilidad de contaminación de sus cultivos. Además, los métodos fenotípicos no permiten conocer los mecanismos de resistencia implicados. Existen tres métodos fenotípicos: *Dilución en agar*, *Difusión en disco*, *Difusión en Epsilon test (E-Test)*. [\(48\)](#)

Los métodos genotípicos se basan en la detección de genes y mutaciones implicadas en la resistencia mediante técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estos son más rápidos, no dependen de la labilidad de *H. pylori* y permiten conocer los mecanismos de resistencia subyacentes. Además, algunos pueden aplicarse directamente sobre la biopsia gástrica. La detección de resistencia antibiótica utilizando las PCR se limita a la identificación de mutaciones concretas con una sensibilidad y especificidad superior al 95% y cercana al 100% respectivamente. Estas

técnicas no se ven afectadas tanto como otros métodos por el uso previo de medicamentos. El elevado costo y la necesidad de disponer de un equipamiento y personal experimentado son sus principales desventajas. Además, existe la posibilidad de no detectar aislamientos resistentes por mutaciones distintas a las amplificadas por la PCR o resistentes por otros mecanismos de resistencia no relacionados con estas.

En el caso de *H. pylori* estas técnicas son especialmente útiles para el estudio de sensibilidad frente a CLA y LFX debido a que la inmensa mayoría de las resistencias a estos dos antimicrobianos se deben a mutaciones conocidas. Para RIF y TET, también se han desarrollado PCRs, aunque su uso está mucho menos extendido a nivel de kits comerciales. En el caso del MET, sus mecanismos de resistencia son tan complejos y diversos, que, por el momento, no existe ningún kit comercial para su detección.

Tratamiento

Tiene como objetivo erradicar la presencia de *H. pylori* de la mucosa gástrica y el control de los síntomas. Se basa en medidas higieno dietéticas, el uso de antimicrobianos y la disminución de la acidez gástrica principalmente. Un aspecto novedoso en la terapéutica es el uso de probióticos y coadyuvantes. el control de su eficacia.

Higiene dietético

El consumo de agua hervida sumado al mantenimiento de una adecuada higiene bucal incide directamente sobre reservorios identificados de la bacteria. Se recomienda disminuir el consumo de café, tabaco, alcohol y otros irritantes gástricos; para minimizar el daño de la mucosa en general. Otro elemento a considerar es el fomento de conductas favorables al cumplimiento del tratamiento indicado al paciente y el monitoreo de los posibles efectos adversos.

Los datos de un estudio multicéntrico prospectivo no intervencionista que incluye a 21,533 pacientes de 27 países europeos muestran que la reducción de la prescripción de la triple terapia, la mayor duración del tratamiento y el uso de una dosis más alta de IBP dio lugar a un aumento de la eficacia global del tratamiento (84-90%) [\(36\)](#).

Medicamentos

Existe consenso sobre la utilización de fármacos antibióticos y antiácidos. Se ha propuesto el uso de otros compuestos, pero la poca evidencia científica no avala su uso clínico.

Antimicrobianos

La erradicación de esta bacteria se logra con fármacos capaces de ralentizar y/o suprimir el crecimiento de las colonias bacterianas (antimicrobianos) en combinación con otros fármacos. Constituyen un pilar fundamental del tratamiento para una enfermedad infecciosa. Entre los más utilizados están: CLA, MET, LFX, AMO, TET, Rifabutina y la Furazolidona. [\(49\)](#)

Aunque la terapia personalizada se considera ampliamente superior a la terapia empírica en el tratamiento de primera línea, los resultados generales son diversos, en los que algunos estudios no mostraron ninguna diferencia entre los dos grupos de terapia. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la heterogeneidad de los protocolos y los informes de los estudios. [\(50-52\)](#)

Antiácidos

En el tratamiento de la infección por *H. pylori*, es esencial optimizar el medio en el que actúan los antimicrobianos. Se sabe que los efectos bactericidas son potenciados a un pH 6-7. Por tal motivo el tratamiento medicamentoso debe incluir el uso de antiácidos. Entre los más utilizados están: las sales de bismuto, los antagonistas de los receptores de histamina y los IBP.

Las sales de bismuto evitan la unión de *H. pylori* a la superficie de la mucosa gástrica. Son fármacos capaces de destruir la integridad de la pared bacteriana e inducir la producción de prostaglandinas en el estómago. Mientras que los *fármacos antagonistas de los receptores de histamina* inhiben tanto la secreción gástrica basal como la estimulada por cafeína, histamina, gastrina o agonistas colinérgicos ya que bloquean los receptores gástricos de histamina. Dentro de este grupo aparece: la cimetidina, la ranitidina, la famotidina, la nizatidina y la roroxatidina.

Los *inhibidores de la bomba de protones*, por su parte, disminuyen la secreción ácida mediante el bloqueo reversible de la enzima $H^+ K^+ ATPasa$ en la membrana subapical de las células parietales gástricas. Son metabolizados en el hígado principalmente por el citocromo CYP2C19. El polimorfismo genético de esta enzima origina distintos fenotipos con velocidades de metabolización

diferentes. Los metabolizadores rápidos requieren dosis más altas para lograr la misma eficacia que los metabolizadores intermedios o lentos.⁽⁵³⁾ Una estrategia para evitar este problema sería aumentar la dosis de IBP sensibles al CYP2C19. Un estudio abierto y aleatorizado demostró que aumentar la dosis de omeprazol (de 20 a 40 mg diarios), mejoraría la eficacia de la erradicación, tanto en metabolizadores rápidos homocigotos como heterocigotos. Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados contrarios con respecto a la efectividad dependiente de la dosis de omeprazol, rabeprazol y lansoprazol⁽⁵⁴⁾. Por lo tanto, esta estrategia necesita un análisis más profundo.

Otra alternativa recomendada es el uso de inhibidores competitivos de la bomba de H⁺ K⁺ ATPasa. El vonoprazan, un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB), tiene un perfil farmacológico único que proporciona una inhibición duradera de la secreción de ácido gástrico, incluso durante la noche⁽³⁹⁾. El P-CAB no depende del genotipo CYP2C19 ni de la activación de las células parietales, lo que brinda la oportunidad de mejorar las tasas de éxito de la erradicación incluso en regímenes de terapia dual⁽³⁹⁾. Los resultados de un estudio que combina la terapia dual (amoxicilina y P-CAB), muestran que la tasa de erradicación en pacientes con resistencia a la claritromicina fue del 95,4%⁽⁵⁵⁾. Al principio reservado para los países del este asiático, hoy existen estudios con regímenes de terapia con P-CAB en países occidentales, aunque la tasa de erradicación no ha logrado alcanzar el umbral del 90%.⁽⁵⁶⁾

La genotipificación de CYP2C19 antes del inicio de la terapia de erradicación es otra estrategia básica, sin embargo, la realización de rutina de estos exámenes es costoso y no siempre están disponibles. Un meta análisis que incluye seis estudios con un total de 1703 pacientes muestra que los IBP empleados a dosis alta (el doble de la dosis estándar) aumentan las tasas de curación en un 6-10% en comparación con las dosis estándar en la terapia triple de siete días⁽⁴⁴⁾

Entre las terapias erradicadoras más usadas están:

- *Triple terapia clásica*: Incluye inhibidor de bomba de protones (IBP) + CLA + AMO o MET durante 14 días.
- *Terapia cuádruple sin bismuto*: IBP + CLA + AMO + MET durante 10-14 días.

- **Terapia cuádruple con bismuto:** IBP + bismuto + TET+ MET durante 10-14 días.
- **Triple terapia de LFX:** IBP + LFX + AMO durante 10-14 días
- **Triple terapia con rifabutina:** IBP + AMO + rifabutina durante 14 días
- **Terapia dual:** IBP (altas dosis) + AMO (altas dosis) o TET en caso de alergia.

Los cambios en la sensibilidad a CLA, MET y LFX, aconsejan reservar su uso a situaciones en las que se haya confirmado la susceptibilidad⁽⁵⁷⁾.

Aunque la medicina personalizada se considera superior a la terapia empírica en el tratamiento de primera línea, los resultados generales son diversos, ya que algunos estudios no muestran ninguna diferencia entre los dos grupos de terapia. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la heterogeneidad de los protocolos y los informes de los estudios. ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾

Otras alternativas.

El uso de *Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp. y *Saccharomyces boulardii* podría disminuir los efectos adversos de la terapia erradicadora sin efecto directo sobre *H. pylori*. ^(58, 59) Se han propuesto modelos terapéuticos con extractos de plantas e inhibidores de la formación de biofilms. No obstante, ninguno de estos ha demostrado ser una opción de tratamiento con una tasa de erradicación satisfactoria. ⁽¹⁶⁾

Prevalencia de resistencias

Los mecanismos por los que *H. pylori* desarrolla la RA son comunes a otras infecciones bacterianas. Se ha demostrado la presencia de mutaciones que impiden la interferencia de la actividad ribosomal; mutaciones que afectan la replicación, la recombinación y la transcripción del ADN, mutaciones que alteran las propiedades redox de las células bacterianas y modificación de las PBPs. ⁽⁴⁸⁾

El fenómeno de la resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos ha alcanzado niveles alarmantes en todo el mundo ^(35, 60). Al evaluar 66142 aislamientos provenientes de 65 países, se encontraron tasas de resistencia a CLA, MET y LFX mayores del 15% ⁽³⁵⁾. Con las excepciones de la resistencia primaria a la CLA en las Américas (10%; IC del 95%, 4-16%) y la resistencia primaria a LFX en la región europea (11%; IC del 95%, 9-13%) ⁽⁶⁰⁾.

La CLA es un antibiótico clave para erradicar *H. pylori*. La resistencia a CLA disminuye la probabilidad de éxito del tratamiento además de inducir resistencia

en otras bacterias ⁽⁶⁰⁾. En el sudeste asiático las tasas de resistencia a CLA han variado de un 13% en 2006-2008 a un 21% en 2012-2016, mientras que en Europa se han modificado de un 17,5% en 2008 a un 21,4% en 2018.⁽³⁷⁾

La resistencia primaria y secundaria al MET es alta a nivel mundial ⁽⁶⁰⁾. Los valores más altos se registran en la región del Mediterráneo oriental (resistencia primaria 56%, resistencia secundaria 65%) ⁽⁶⁰⁾. Se plantea que la administración de MET en dosis altas y utilizando esquemas de 14 días puede superar parcialmente el efecto de la resistencia ⁽⁶¹⁾.

El aumento de la resistencia primaria a LFX, afecta la eficacia del tratamiento tras el fracaso de la terapia basada en CLA ⁽³⁹⁾. No obstante, la resistencia de *H.pylori* a LFX no ha aumentado significativamente durante los últimos 10 años (14% en 2008-2009 frente a 15,8% en 2018) ^(37, 62). Aunque la terapia con LFX ha demostrado ser tan eficaz como el régimen cuádruple con bismuto; se recomienda su uso con cautela debido a sus potenciales efectos secundarios ^(39, 63)

La RIF, AMO y TET son opciones terapéuticas con tasas de resistencia bajas durante años. ⁽⁶⁰⁾

Por último, la resistencia a furazolidona ha sido estudiada mayormente en Asia y América del Sur. Siendo en todos los casos < 5%. En Europa y Estados Unidos este antibiótico es muy poco empleado y no hay datos de resistencia.

Control de eficacia

Ninguna pauta de tratamiento ha demostrado ser 100% efectiva. Con el tiempo, la eficacia de los esquemas tradicionales ha disminuido por debajo del 80%. Por tal motivo se aconsejan verificar la erradicación *H. pylori*, 4 semanas después de finalizado los mismos.

Entre las causas más frecuentes de fracaso tenemos la poca adherencia al tratamiento indicado y la resistencia antimicrobiana. Siendo esta última la de mayor importancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sitios de estudio

La investigación se desarrolló en dos sedes:

- El IPK es la máxima autoridad a nivel nacional en las disciplinas de Microbiología y Parasitología (sede de Laboratorio de Referencia Nacional de *Neisserias* y *Helicobacter* [LNRNH]). Como centro rector en el manejo clínico - epidemiológico de las enfermedades tropicales, el hospital del IPK, constituye la sede de la Maestría en *Infectología y Enfermedades Tropicales*. Su accionar va dirigido a la prevención, control y eliminación de las enfermedades transmisibles. Cuenta con servicios de hospitalización y atención ambulatoria, especializados en *Medicina Interna, Gastroenterología y Anatomía Patológica*, entre otros. La continua mejoría tecnológica de sus servicios en manos de un personal competente le confiere un alto nivel de desempeño en la atención y docencia médica, así como el desarrollo de investigaciones dirigidas a la satisfacción de necesidades de salud con alcance internacional.
- El CIMEQ es una institución de salud de subordinación nacional y tiene un perfil de trabajo investigativo vinculado a la asistencia médica general. En su funcionamiento existen líneas de desarrollo agrupadas en programas que comprenden la atención médica especializada en *Medicina Interna, Gastroenterología y Anatomía Patológica*.

Diseño general y marco temporal del estudio

Se llevó a cabo una investigación con diseño mixto secuencial exploratorio según la tipología de Creswell, desde octubre de 2022 a julio 2024. La primera fase, cualitativa y de menor peso (CUAL), se correspondió con el objetivo específico 1. La segunda fase, cuantitativa y de mayor peso (CUAN), dio salida a los objetivos específicos 2 y 3. Cada una de las fases tuvo su propio diseño metodológico, el cual se presenta en el acápite correspondiente.

Definición de conceptos.

Adentia: ausencia total de piezas dentarias.

Adherencia al tratamiento: se refiere al cumplimiento del mismo; es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación del programa prescrito.

Antecedentes patológicos personales: enfermedades que presentó o presenta actualmente el paciente. (*Hipertensión Arterial/Diabetes Mellitus/ Cardiopatía isquémica/Asma Bronquial /Urticaria /Anemia /Artritis /Hipertiroidismo/Hipotiroidismo*).

Antecedentes de interés en los últimos dos años: precisar el *consumo de medicamentos* (claritromicina/ metronidazol/ amoxicilina/ levofloxacino/ rifampicina/ esteroides/ antiinflamatorios no esteroideos)

Colonización por *H. pylori*, (densidad). Cantidad de microorganismos presentes en cada muestra de biopsia gástrica.

Gastritis crónica, (actividad). Presencia de neutrófilos en el interior del epitelio superficial y glandular gástrico, con formación, en ocasiones, de microabscesos.

Gastritis crónica, (severidad). Intensidad del infiltrado inflamatorio dado por el espacio entre células.

Estilo de vida: conjunto de actitudes y comportamientos que adoptan y desarrollan las personas de forma individual o colectiva para satisfacer sus necesidades como seres humanos y alcanzar su desarrollo personal.

Resistencia antimicrobiana: es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antimicrobiano.

Tartrectomía y pulido de superficie dental proceso en el que se elimina el sarro, la placa bacteriana, las manchas superficiales y los cálculos que se forman a causa de la mineralización de la placa dental y que se adhieren a los dientes, ya sea junto a la línea de la encía, en los espacios interdientales o en el interior de la encía.

Operacionalización de variables

Variable/ Tipo	Escala	Valor	Origen	
Demográficas <i>Cuantitativa discreta Independiente</i>	Edad <i>Cuantitativa discreta Independiente</i>	Menor de 18 años	Joven	Documento de identidad
		De 18 a 39 años	Adulto joven	
		De 40 a 59 años	Adulto	
		De 60 a 74 años	Adulto mayor	
		De 75 a 89 años	Edad avanzada	
	Mas de 90 años	Longevo		
	Sexo <i>Cualitativa nominal Independiente</i>	Masculino	Si / No	Documento de identidad
		Femenino	Si / No	
	Color de la piel <i>Cualitativa nominal Independiente</i>	Blanco	Si / No	Documento de identidad
		Negro	Si / No	
Asiático		Si / No		
Mestizo		Si / No		
Estilo de vida <i>Cualitativa nominal Independiente</i>	Fumador	Si / No	Historia clínica	
	Consumo de café	No Menos de 2 tazas / día Mas de 2 tazas / día		
	Consumo de agua hervida	Si / No		
	Atención estomatológica	Edentia total	Si / No	Ficha de recolección de datos
		Tartrectomía últimos 6 m	Si / No	
	Adherencia al tratamiento	Si / No		
Antecedentes patológicos personales <i>Cualitativa nominal Independiente</i>	Hipertensión arterial	Si / No	Historia clínica	
	Diabetes	Si / No		
	Cardiopatía	Si / No		
	Asma Bronquial	Si / No		
	Urticaria	Si / No		
	Anemia	Si / No		
	Artritis	Si / No		
	Hipertiroidismo	Si / No		
	Hipotiroidismo	Si / No		
	VIH	CD ₄		Mas de 200 cel x mm ³ Entre 199 y 50 cel x mm ³ Menos de 50 cel x mm ³ Se desconoce
TAR			¿Cuál?	

Variable Tipo	Escala	Origen			
Resistencia antibiótica <i>Cualitativa nominal Dependiente</i>	AMO	CIM	> 1	Resistente	Informe de antibiograma
		< 1	Sensible		
	CLA	CIM	> 1	Resistente	
		< 1	Sensible		
	MET	CIM	> 8	Resistente	
		< 8	Sensible		
	TET	CIM	> 1	Resistente	
		< 1	Sensible		
	LFX	CIM	> 1	Resistente	
		< 1	Sensible		
	RIF	CIM	> 1	Resistente	
		< 1	Sensible		

Variable	Tipo	Escala		Origen
Últimos 2 años	Diagnósticos previos <i>Cualitativa nominal</i> <i>Independiente</i>	Infección respiratoria	Si / No	Historia clínica
		Infección urinaria	Si / No	
		Infección genital	Si / No	
		Parasitismo intestinal	Si / No	
		Infección por H. pylori	Si / No	
	Tratamiento previo <i>Cualitativa nominal</i> <i>Independiente</i>	Claritromicina	Si / No	
		Metronidazol	Si / No	
		Amoxicilina	Si / No	
		Levofloxacino	Si / No	
		Tetraciclina	Si / No	
		Rifampicina	Si / No	
		AINE	Si / No	
Datos clínicos <i>Cualitativa nominal</i> <i>Independiente</i>	Dolor epigastrio	Si / No	Historia clínica	
	Náuseas	Si / No		
	Vómitos	Si / No		
	Regurgitaciones	Si / No		
	Acidez	Si / No		
	Sangramiento digestivo	Si / No		
Lesiones endoscópicas <i>Cualitativa nominal</i> <i>Independiente</i>	Enrojecimiento difuso	Severo / Moderado	Importante	Informe de endoscopia
		Ligero / Ausente	Leve	
	Pliegues engrosados	Severo / Moderado	Importante	
		Ligero / Ausente	Leve	
	Patrón nodular	Severo / Moderado	Importante	
		Ligero / Ausente	Leve	
	Atrofia	Severo / Moderado	Importante	
		Ligero / Ausente	Leve	
	Metaplasia intestinal	Severo / Moderado	Importante	
		Ligero / Ausente	Leve	
Histología <i>Cualitativa nominal</i> <i>Independiente</i>	Inflamación crónica	Severo / Moderado	Importante	Informe de Anatomía Patológica
		Ligero / Ausente	Leve	
	Densidad de H. pylori	+++ / ++	Importante	
		+ / - / No descrito	Leve	
	Metaplasia intestinal	Completa / Incompleta	Importante	
		Ausente	Leve	
	Actividad neutrofílica	Si / No		
Hiperplasia linfoide	Si / No			

Estrategia metodológica de la fase cualitativa

Diseño y marco temporal

En esta fase se llevó a cabo un estudio descriptivo-analítico de corte cualitativo de diciembre de 2022 a mayo de 2023. Tuvo como propósito identificar los aspectos propios del paciente que intervienen en la aparición y el desarrollo de la RA del *H. pylori*.

Técnicas y procedimientos para la recolección de datos

Se utilizaron *la entrevista semiestructurada y la revisión documental* como técnicas de recolección de datos.

Entrevista semiestructurada. (Anexo 1).

La entrevista fue realizada a expertos en el manejo de la RAM y de la *Enfermedad por H. pylori* con el propósito de identificar qué aspectos propios del paciente se relacionan con la aparición y el desarrollo de la RAM en el caso de este microorganismo. Otro propósito fue definir estrategias de búsqueda y fuentes de información más confiables en aras de profundizar los conocimientos. Fue considerado un **experto** todo profesional (especialista en Microbiología, Gastroenterología y/o Master en *Infectología y Enfermedades Infecciosas*), que desempeñara su trabajo específico en las sedes del estudio por más de 5 años dedicados al manejo del fenómeno de la RAM y/o de la enfermedad por *H. pylori*. *La entrevista (Anexo 1)*

Fueron realizadas por el autor y además de la guía, se confeccionaron memos de manuales donde se colectaron otros datos de interés observados por el entrevistador. Al inicio se explicó a cada entrevistado el objetivo del estudio. Una vez aclaradas todas las interrogantes por parte del entrevistador, se solicitó verbalmente su consentimiento para participar en el estudio. En caso de respuesta afirmativa se consideró que el entrevistado había dado su consentimiento prosiguiendo con el llenado de los datos de identidad.

Las preguntas siguientes solicitan al entrevistado establecer su posición respecto a los aspectos propios del paciente relevantes en el desarrollo de RAM por parte de *H. pylori*. También se le invitó a esbozar una estrategia de búsqueda y recopilación de información desde fuentes que considerase confiables. La pregunta sobre: *fuentes bibliográficas más confiables*; llevo implícita la solicitud de bibliografía al entrevistado. Se aceptó toda información brindada

independientemente del tipo de soporte. En los casos en que la información no estaba en soporte digital, se solicitó al experto el consentimiento para su digitalización. Una vez en soporte digital la información fue catalogada de acuerdo al contenido y archivada en carpetas nombradas según el experto que la proporcionara en dispositivo USB, propiedad del autor, habilitada para estos fines. De igual manera, se precisaron estrategias de recopilación de artículos científicos que fueron incluidos en la revisión documental.

Revisión documental

Realizada entre diciembre de 2022 a mayo de 2023, se estableció como objetivo principal la identificación de aspectos propios del paciente reportados como relevantes en la RAM de *H. pylori*. Fueron utilizados los documentos suministrados por un experto (especialista en Microbiología, IPK) y otros artículos recuperados mediante una búsqueda realizada al efecto. Fueron establecidos como límites: la disponibilidad del texto completo, publicadas en idiomas inglés o español con antigüedad no mayor de 10 años. La estrategia para la búsqueda comprendió descriptores en Ciencias de la Salud registrados en *Medical Subject Headings* [MeSHterms] en unión de operadores booleanos. Quedando planteada de la siguiente manera:

<p><i>Helicobacter pylori</i> [MeSHterms] AND <i>predisposing factors</i> [MeSHterms] AND <i>Farmacorresistencia bacteriana</i> [MeSHterms] OR <i>Drug Resistance, Microbial</i> [MeSHterms] OR <i>Resistencia a Antimicrobianos</i> [MeSHterms] OR <i>antibiotic resistance</i> [MeSHterms]</p>

Los artículos fueron recuperados y manejados con el gestor de búsqueda y administrador de referencias EndNote X8. Toda información duplicada y poco referente a la prevalencia de RA en *H. pylori* fue descartada.

Procesamiento y análisis de la información cualitativa

Las transcripciones de cada entrevista (planillas, memos y notas relacionadas) se sometieron a análisis de contenido cualitativo de acuerdo a las categorías inductivas de análisis para codificar el discurso de los entrevistados. Se enfatizó en los aspectos considerados relevantes a criterio de los expertos sobre el tema de cada pregunta.

Los documentos recopilados fueron organizados por tipo en función de los temas: RA y *H. pylori*. El contenido de los mismos fue sometido a lectura reiterada para su codificación en categorías de análisis deductivas previamente

establecidas, relativas a aspectos propios del paciente que influyen en la aparición y desarrollo RAM en *H. pylori*.

Se identificaron y extrajeron las citas textuales que mejor ilustraron los resultados para cada categoría de análisis provenientes de las entrevistas, así como del contenido de los documentos.

Estrategia metodológica de la fase cuantitativa (CUAN)

Diseño y marco temporal

Se realizó un estudio de corte transversal y componente analítico con datos colectados de manera prospectiva en el período comprendido entre junio 2023 y junio 2024. Tuvo como propósito describir el comportamiento de la RAM en *H. pylori* y su relación con aspectos propios del enfermo identificados en la fase cualitativa del estudio.

Consciente de que las condiciones socioeconómicas actuales dificultaron la realización de similar número de estudios endoscópicos que años anteriores, sumados a las condiciones específicas para el cultivo de *H. pylori* ponderamos el *tiempo de estudio sobre la cantidad de casos* como criterio de terminación de la recolección de datos en esta fase.

Universo, muestra y criterios de inclusión y exclusión.

Propusimos estudiar 231 pacientes de los servicios de Gastroenterología del IPK y el CIMEQ, con sintomatología dispéptica (acidez, náuseas, vómitos y/o dolor epigástrico) y biopsias de estómago positivas a *H. pylori* (mediante PRU), obtenidas por video endoscopia digestiva superior entre junio de 2023 a junio de 2024.

Criterios de inclusión:

- Estudio endoscópico de la vía digestiva superior en el que se observaron lesiones compatibles con úlcera péptica gástrica y/o duodenal, gastritis atrófica y/o nodular.
- PRU positiva en la muestra de biopsia de antro gástrico.

Fueron excluidos los pacientes con las siguientes condiciones:

- Consumo de antimicrobianos en los 28 días previos al estudio endoscópico.
- Consumo de medicamentos IBP en los 14 días previos al estudio endoscópico.

- Los que recibieron tratamiento erradicador para *H. pylori* en los 42 días previos al estudio endoscópico.
- Los que el Informe endoscópico revelara lesiones no compatibles con úlcera péptica gástrica o duodenal, gastritis antral nodular, ni cáncer gástrico.

Técnicas y procedimientos para la recolección de datos.

Información sobre el paciente.

La información sobre el paciente fue recogida en dos momentos:

1^{era} Consulta. En la consulta de Gastroenterología se mantuvo la pesquisa activa de los pacientes con sintomatología digestiva tributaria de ser estudiados por video endoscopia superior. Una vez identificados, el paciente fue informado sobre las características del estudio y se le solicitó su aprobación para utilizar el material de biopsia obtenido por endoscopia con fines investigativos. Acto seguido, se llenaron los Anexos 2 y 3 (Consentimiento Informado y Ficha de Recolección de Datos, respectivamente).

2^{da} Consulta. Se informó al paciente si fue incluido en el estudio, los resultados de la *PRU*, así como los hallazgos endoscópicos y de Anatomía Patológica.

La información colectada fue vaciada en una base de datos soportada en IBM SPSS Statistics 21 confeccionada al efecto.

Estudio endoscópico y toma de biopsias.

Se aplicó anestesia (xilocaína al 2%) en la faringe del paciente antes de la realización de la video endoscopia digestiva superior. Se tomaron tres fragmentos de biopsia gástrica, dos de la curvatura mayor del antro gástrico (uno para realizar la *PRU*, los demás para el cultivo).

PRU: una de las piezas de biopsia gástrica tomadas por endoscopia fue inoculada en un vial de 1,5 mL con 0,3 mL de caldo urea de Rustigian & Stuart. El vial fue colocado a temperatura ambiente durante 1 hora en el propio salón de endoscopia. El resultado fue considerado como positivo cuando se observó un cambio de coloración de amarillo a fucsia, en este intervalo de tiempo ⁽⁶⁾.

Traslado de muestras.

Se tomaron dos fragmentos de biopsia de estómago, uno de antro y otro de cuerpo, los que fueron inoculados en un vial que contiene medio de transporte semisólido preparado a partir de los ingredientes: medio de infusión cerebro-corazón (caldo BHI, Liofilchem, Italia), agar No. 1 (Oxoid, EUA) más suplemento antibiótico VCNT y suplemento enriquecedor Vitox (Oxoid). El medio fue

colocado en refrigeración de 2-8°C hasta su traslado al LNRNH del IPK (no más de 24 horas después de tomada la muestra). Las muestras de tejido provenientes de pacientes evaluados en ambas sedes fueron consideradas exentas de riesgo y trasladadas en un contenedor refrigerado al centro de recepción de muestras del IPK para ser procesadas.

Pruebas de laboratorio

Cultivo

Una vez que las muestras de biopsia llegaron al LNRNH del IPK, fueron sembradas en placas con medio selectivo de agar Columbia (BIOCEN, Cuba), enriquecido con 10% de sangre de carnero, 1% de suplemento Vitox (Oxoid, EUA) y suplemento inhibidor VCNT (Oxoid). A partir de enero del 2024, se adicionó al medio de cultivo, un suplemento antimicótico que contiene anfotericina B y cicloheximida (Sigma, EUA), con el fin de inhibir el crecimiento de hongos filamentosos contaminantes del cultivo. La incubación de las placas se realizó a 37 °C por un período de 5-7 días, bajo condiciones microaerófilas (5% de O₂, 10% de CO₂ y 85% de N₂) generadas por el sistema Campygen (Oxoid).

La identificación de las colonias se realizó en base a su morfología (coloración de Gram) y la positividad de las pruebas bioquímicas de oxidasa, catalasa y ureasa ⁽⁶⁾. Se realizaron subcultivos en medio no selectivo de agar Columbia (BIOCEN) enriquecido con sangre de carnero al 10%, y suero fetal bovino al 1% (GIBCO, EUA), incubándose por 48-72 horas en idénticas condiciones. Los cultivos fueron conservados en caldo tripona soya más glicerol al 20% en congelación a -80°C antes de la realización de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

Prueba de susceptibilidad antimicrobiana

A partir de cultivos con 72h de crecimiento, se preparó una suspensión del microorganismo en 4 mL de solución salina fisiológica estéril. La suspensión bacteriana fue ajustada hasta alcanzar el patrón 3 de la escala de Mc Farland. Dentro de los 15 minutos posteriores a su preparación, la suspensión fue inoculada con un hisopo estéril sobre placas de Petri de 150 mm, previamente temperadas y secadas, que contenían agar Müeller Hinton (Oxoid) con 5% de sangre de carnero de más de 2 semanas de extraída. Posterior a la inoculación, las placas se dejaron secar por 15 minutos a temperatura ambiente, luego de lo

cual se colocaron 3 tiras de E-test de antimicrobianos de la casa comercial Biomerieux, Francia, previamente temperadas. Los antimicrobianos utilizados fueron: AMO, CLA, LFX, MET, RIF y TET. Cada experimento se realizó por duplicado.

La incubación final de las placas se realizó en campana de vidrio, en las condiciones microaerófilas anteriormente descritas, por 72 horas y luego de este período se realizó la lectura de la concentración inhibitoria mínima (CIM), en el punto en que se producía la intersección entre la zona de inhibición del crecimiento y la tira de E-test, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Como control se utilizó la cepa de referencia de *H. pylori* ATCC 43504, la cual posee los siguientes parámetros de sensibilidad antimicrobiana (datos reflejados en la Tabla 1) ⁽⁶⁴⁾

Tabla 1. Puntos de corte establecidos para las categorías de *resistente* y *sensible* de *H. pylori*, utilizados en el LNRNH, *IPK*

Antimicrobiano	Sensible	Resistente
AMO	<1 µg/mL	≥1 µg/mL
CLA	<1 µg/mL	≥1 µg/mL
MET	<8 µg/mL	≥8 µg/mL
TET	<1 µg/mL	≥1 µg/mL
LFX	<1 µg/mL	≥1 µg/mL
RIF	<1 µg/mL	≥1 µg/mL

Procesamiento y análisis de la información cuantitativa

Se realizó un análisis descriptivo donde se calcularon las frecuencias absoluta, relativa y acumulada para la totalidad de las variables estudiadas. Se utilizó el test Ji cuadrado de homogeneidad para encontrar diferencias entre las distintas clases de variables. Para determinar diferencia de proporciones se aplicó el test exacto de Fisher con intervalo de confianza del 95 %. En ambos casos se tomó como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$; además en el caso de la diferencia de proporciones se consideró si el valor del intervalo de confianza no incluyó el cero.

Para estudiar la posible asociación entre la RAM y las demás variables se calculó la razón de prevalencia (RP) con un intervalo de confianza del 95%. Se consideró asociación cuando el intervalo de confianza del 95 % de la RP no incluyó el valor de la unidad.

Limitaciones potenciales del estudio.

- Debido a la manera de realizar la búsqueda para la revisión documental pudiera no considerarse documentos relevantes. No obstante, las

recomendaciones sobre las palabras clave y los temas a investigar surgidas del trabajo con expertos redujo al mínimo este sesgo.

- La metodología para determinar los factores propios del paciente capaces de influir en el desarrollo de RAM en el caso de *H. pylori* no se basó en métodos estadísticos, debido a la poca cantidad de artículos recuperados durante la revisión de la bibliografía.
- En el llenado de la ficha de recolección de datos existe puede existir un sesgo relacionado con la memoria. Por tal motivo se solicitó información de forma directa (consumo de antibióticos), e indirecta (padeció alguna de las infecciones tratadas con los mismos)
- Aunque el pequeño número de pacientes estudiados debilita la potencia del análisis estadístico en la fase cuantitativa, consideramos que los resultados permiten trazar hipótesis a ser comprobadas en estudios posteriores.

Consideraciones éticas

Se solicitó en el CIMEQ la aprobación por el Consejo Científico, el Comité de Ética y la Dirección del centro. En tanto que el Comité Académico de la Maestría de Infectología, la Comisión Científica Hospitalaria y la Comisión de Ética del IPK también mostraron su conformidad.

Se cumplieron los principios deontológicos y de la bioética aplicables a las investigaciones científicas. Se solicitó el consentimiento informado (Anexo 2) a cada participante, garantizándose la confidencialidad de la información y la posibilidad de retirarse del estudio cuando así lo desearan sin perjuicio para ellos.

Los hallazgos de la investigación fueron informados a cada participante y médico tratante con vistas a optimizar el esquema de tratamiento. Se garantizó el uso de la información solo con fines científicos. Los resultados del estudio serán sometidos a revisión para su posible publicación.

Resultados y discusión

Fase cualitativa

Entrevista a expertos

Las entrevistas fueron realizadas en los sitios de estudio. Cada experto compartió su experiencia en la solución de problemas derivados del manejo de la enfermedad por *H. pylori* en un ambiente de aprendizaje donde la presión de trabajo no limitó el fomento del pensamiento crítico en el autor.

Tabla 2. Características sociodemográficas, académicas y científico-docentes de diez expertos en *H. pylori* consultados de dos instituciones de salud, La Habana, 2023.

Sede	Edad	Sexo	Especialidad	Dr. Cs.	MsC.	Categoría docente	Categoría investigativa	Experiencia
CIMEQ	62	F	Gastroenterología	x	-	Prof. Titular	Inv. Titular	Mas de 15
CIMEQ	51	F	Gastroenterología	x	-	Prof. Titular	Inv. Titular	Mas de 15
CIMEQ	47	F	Gastroenterología	x	-	Prof. Titular	Inv. Auxiliar	Mas de 15
CIMEQ	47	F	Gastroenterología	-	x ^H	Prof. Auxiliar	Inv. Agregado	De 10 a 15
CIMEQ	59	F	Gastroenterología	-	-	Instructor	-	De 10 a 15
IPK	61	F	Gastroenterología	-	x ^I	Prof. Asistente	Inv. Agregado	Mas de 15
IPK	53	F	Gastroenterología	-	x ^I	Prof. Auxiliar	-	De 10 a 15
IPK	59	M	Microbiología	-	x ^I	Prof. Auxiliar	Inv. Auxiliar	Mas de 15
CIMEQ	54	M	Medicina Interna	-	x ^I	Prof. Asistente	-	De 10 a 15
CIMEQ	45	M	Medicina Interna	-	x ^I	Prof. Auxiliar	-	De 10 a 15

De acuerdo a las especialidades observamos un predominio de especialistas en *Gastroenterología* (60%) seguido de aquellos con título de Master en *Infectología y Enfermedades Infecciosas* (50%). En este sentido, se debe aclarar que la selección de expertos fue intencionada hacia la exploración de conocimientos sobre RAM en los profesionales involucrados directamente en el manejo de la enfermedad producida por *H. pylori*.

En respuesta a la pregunta sobre: “¿Qué factores considera relevantes en la aparición de cambios en la susceptibilidad antimicrobiana de *H. pylori*?”, hubo opiniones de contenido variable, estructuradas por plecas:

- Microbiólogo, IPK: “-Uso de dosis subóptimas. -Esquemas de tratamiento incompleto. -Resistencia antibiótica que desarrolla la bacteria. -Factores relacionados con la vulnerabilidad individual y social.”
- Gastroenteróloga, CIMEQ: “-Falta de adherencia al tratamiento. -Dosis insuficientes. -Consumo inapropiado de antimicrobianos en infecciones víricas”
- Gastroenteróloga, IPK: “-Uso indiscriminado de antibióticos. -Dosis insuficientes en el tratamiento. -Abandono del tratamiento.”
- Clínico, MsC. Infectología y enfermedades infecciosas, CIMEQ: “-Las dosis insuficientes en el tratamiento. -Abandono del tratamiento. -Uso indiscriminado de antibióticos.”

El pensamiento de los expertos fue codificado en tres categorías deductivas:

- *Factores propios de la bacteria*: incluyen los cambios genotípicos que condicionan la RAM. A fin con la especialidad de Microbiología Médica.

- *Factores propios del enfermo*: incluyen aspectos sobre conductas y vulnerabilidades a nivel individual. A fin con especialidades clínicas y de medios diagnósticos.
- *Factores propios de la atención médica*: comprenden la indicación de esquemas terapéuticos adecuados a las características de cada paciente y las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos. Al evaluar la relación entre la bacteria y el paciente esta categoría en principio es competencia de todas las especialidades médicas sobre todo de la categoría de *Master en Infectología y Enfermedades Tropicales*.

La interrogante:” ¿Qué estrategia aconseja para profundizar sobre el tema?”, tuvo mayor uniformidad de respuestas:

- Microbiólogo, IPK: “-Revisión de la literatura médica nacional e internacional. - Consulta a expertos del tema. -Convocatoria a la creación de un consenso cubano sobre diagnóstico y manejo de la infección por *H. pylori*.”
- Gastroenteróloga, CIMEQ: “-Realización de estudios poblacionales relacionados con la prevalencia y susceptibilidad antibiótica. -Realización de eventos en los que participen expertos en el tema.”
- Gastroenteróloga, IPK: “-Realización de estudios en la población en relación a la resistencia antibiótica”
- Clínico, MsC. Infectología y enfermedades Tropicales, CIMEQ: “-Consulta a expertos del tema. -Revisión de la literatura médica nacional e internacional. - Realización de estudios en la población que estudien el comportamiento de la RAM.”

En este punto, se propuso una secuencia de actividades que permiten profundizar en el conocimiento de algún tema en específico, haciendo hincapié en el papel de la *consulta a expertos* como paso inicial y omnipresente en el proceso investigativo.

- *Consulta con expertos*. La consulta a expertos permite definir conceptos, estrategias de búsqueda, fuentes bibliográficas, así como factibilidad de llevar a cabo la investigación planteada. También es esencial para asegurar que las decisiones clínicas se basen en la mejor evidencia disponible. Además, se establecen las bases necesarias para el asesoramiento continuo durante todo el proceso investigativo.
- *Revisión de literatura*. Este proceso no solo contribuye al avance del conocimiento científico, sino que también fortalece la metodología de investigación y promueve la integración de la evidencia médica en la práctica clínica y la toma de decisiones basada en la evidencia.

- *Estudios de prevalencia poblacional* sobre susceptibilidad antimicrobiana en *H. pylori*. Los estudios de prevalencia son útiles para evaluar la carga de susceptibilidad antimicrobiana en *H. pylori*. Ayudan en la identificación de riesgos y sirven como punto de partida para otras investigaciones. Sin embargo, no son adecuados para establecer relaciones causales. Por ello, deben ser diseñados cuidadosamente para garantizar que los resultados sean representativos y fiables.

La opinión de uno de los entrevistados deja claro el camino a recorrer y la meta donde llegar cuando dijo:

“...un *Consenso Cubano* sobre: **diagnóstico y manejo de la infección por *H. pylori***, serviría de colofón a esta estrategia. Al revisar sistemáticamente la literatura científica de acuerdo a la experiencia clínica, se ofrecería a los profesionales de la salud un marco de referencia útil en la toma de decisiones coherentes. De esta forma se estandarizaría la terapéutica con base a la mejor evidencia disponible.”

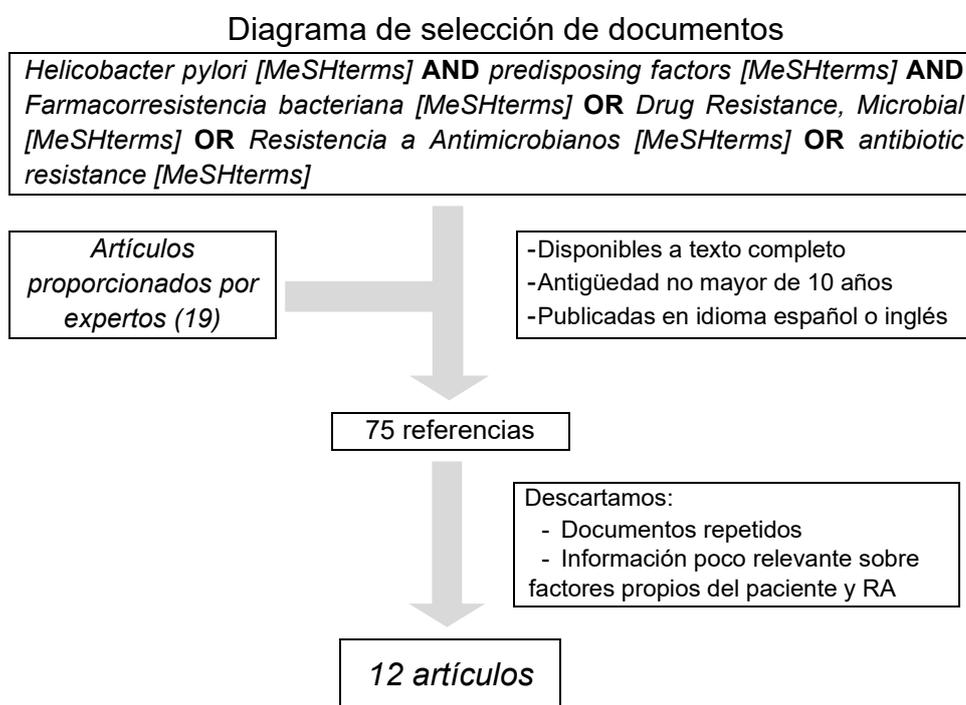
Microbiólogo, IPK

La pregunta sobre: *fuentes bibliográficas más confiables*; fue respondida de manera uniforme por la mayoría de los encuestados. Es así que los *libros clásicos sobre Gastroenterología, Microbiología y las publicaciones científicas relacionadas con los documentos de consenso en varias áreas geográficas sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección por H. pylori* fueron citados por la totalidad de los encuestados. Los artículos publicados en revistas de impacto son útiles según los expertos con alguna categoría Investigativa (60%). Mientras que la *búsqueda de información en los recursos Cochrane, PubMed y SciELO alojados en la Biblioteca de Virtual de Salud en Infomed* fue recomendada por el 40% de los entrevistados. En su mayoría Dr.Cs. (30%) y el Microbiólogo.

Este último aspecto llevaba implícita la solicitud de bibliografía en cualquier soporte. Sin embargo, solo un entrevistado facilitó el material precisado. El aporte consistió en una colección con 19 artículos en formato digital de menos de 5 años de publicación que fueron utilizados en la preparación individual del autor para etapas posteriores de la investigación.

Revisión documental.

Con el objetivo de explorar que factores propios del paciente pudieran estar relacionados con el surgimiento y desarrollo de aislamientos de *H. pylori* resistentes a los antibióticos, nos propusimos revisar la literatura. La eficacia del tratamiento en esta infección depende en gran medida de la RAM. Tradicionalmente, el abordaje de este tema ha puesto a la bacteria en el centro del problema, ofreciendo particularidades del genoma bacteriano que explican la capacidad de evadir la acción de determinados fármacos. En cambio, no quedan claro que factores propios del enfermo son necesarios para el desarrollo de RAM.



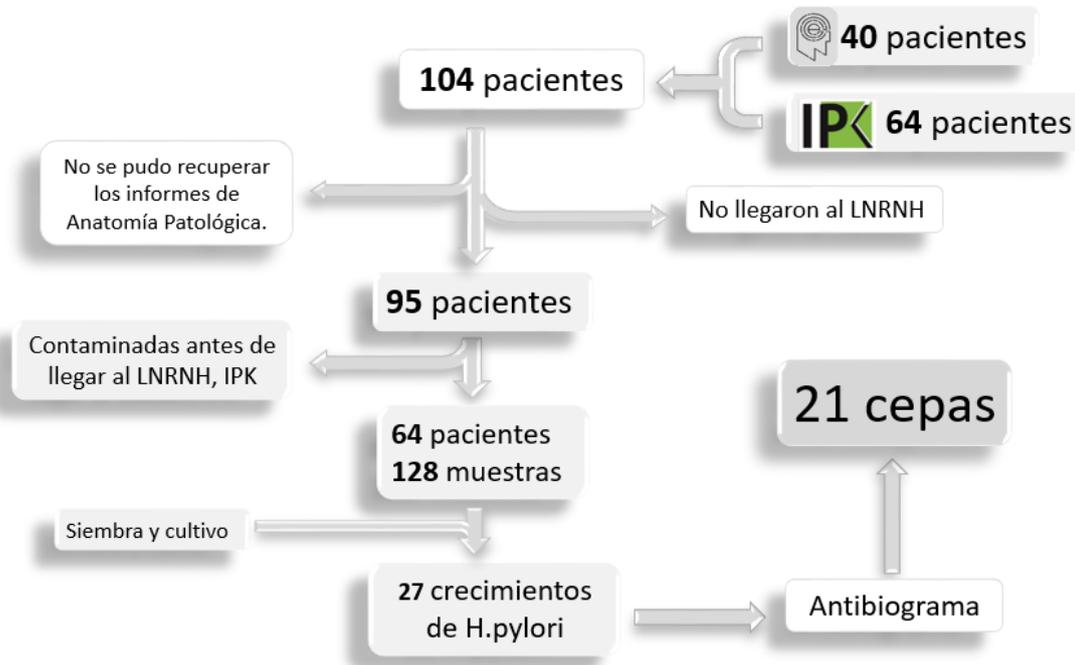
Se revisaron 12 artículos científicos publicados en los últimos 10 años. Los resultados fueron compilados en el marco teórico de la presente investigación. Se propuso como factores propios del paciente que pudieran estar relacionados con el surgimiento de RAM:

- Demográficos⁽²²⁾: sexo, edad y color de la piel.⁽²⁴⁾
- Estilo de vida⁽²²⁾: hábito de fumar, consumo de alcohol, consumo de café, consumo de agua hervida, atención estomatológica y adherencia al tratamiento.
- Antecedentes patológicos personales⁽²⁸⁾: Se decidió estudiar las comorbilidades de mayor impacto en el cuadro de salud del área donde se enmarca el estudio (Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Cardiopatía

isquémica, Asma Bronquial y los trastornos tiroideos y la condición VIH/Sida). (29, 65) También se investigó la frecuencia de algunas manifestaciones extradigestivas de la infección por *H. pylori* tales como: urticaria, anemia(66) y artritis.(11)

- Antecedentes de interés en los últimos dos años. La crisis sanitaria causada por la COVID-19 interfirió las acciones que venían desarrollando los países para enfrentar el incremento de la RAM. La dificultad para distinguir una afección bacteriana de la infección por coronavirus sumado a la urgencia por tratar a los pacientes afectados, sobre todo los graves, conllevó a una utilización excesiva de antimicrobianos, en varias ocasiones con respaldo científico muy débil. (67)
- Diagnóstico en los últimos dos años de: infección respiratoria, infección urinaria, infección genital, parasitismo intestinal e infección por *H. pylori*.
- Los antecedentes del uso de CLA, MET, AMO, LFX, TET, RIF o haber recibido tratamiento para infecciones respiratorias, uro genitales, parasitismo intestinal o haber seguido algún esquema erradicador de *H. pylori* fueron señalados como causa probable en el desarrollo de RAM. (14)
- Datos clínicos(28, 46): epigastralgia, náuseas, vómitos, regurgitaciones, acidez y sangrado digestivo.
- Lesiones endoscópicas: eritema y patrón nodular de la mucosa, pliegues gástricos engrosados, atrofia y metaplasia intestinal. (41)
- Histología: grado de inflamación crónica, densidad de colonización por *H. pylori*. Metaplasia intestinal, hiperplasia linfoide y actividad neutrofílica. (8)
- Susceptibilidad antibiótica: CLA, AMO, MET, TET, LFX y RIF.(11)

Fase CUANTITATIVA



Durante el periodo de estudio, fueron incluidos 104 pacientes provenientes de los servicios de Gastroenterología de ambas sedes (40 del CIMEQ y 64 del IPK). En 4 de ellos no se pudo recuperar los informes de anatomía patológica. Mientras que las biopsias gástricas de 5 pacientes no llegaron al LNRNH aun después de recogidas correctamente. De estos, el 32% fue desechado por contaminación de los medios de transporte que enviaron los hospitales que realizan las endoscopias y del medio de cultivo primario o los subcultivos que se realizan en el LNRNH del IPK. El material correspondiente a los 64 pacientes restantes significó el procesamiento de 128 muestras. Hasta el 30 de septiembre de 2024, se obtuvo crecimiento de *H. pylori* en 27 muestras (21,1%). Se determinó la sensibilidad antimicrobiana a 21 cultivos hasta la fecha y queda pendiente el estudio de seis aislamientos restantes.

Tabla 3. Distribución de los pacientes investigados en dos sedes de estudio según características sociodemográficas, 2023-2024.

Características	Total (%)
Edad, media [±ED, Min-Max]	58,2[±11,6;39-74]
Grupos de edades, n (%)	
de 18 a 39 años [Adulto joven]	1(4,8)
de 40 a 59 años [Adulto]	10(47,6)
de 60 a 74 años [Adulto mayor]	10(47,6)
Sede	
CIMEQ	13(61,9)
IPK	8(38,1)
Sexo	
Femenino	11(52,4)
Masculino	10(47,6)
Color de piel	
Blanco	8(38,1)
Negro	6(28,6)
Mestizo	7(33,3)

n=21

La media de la edad fue de 58,2 ±11,6 años. Se aprecia un discreto predominio de pacientes del sexo femenino (52,4%), con una mayor frecuencia de aquellos con color de piel blanco. La mayoría de los casos procedieron del CIMEQ con un total de 13 participantes (61,9%) mientras que 8 (38,1%) provenían del IPK (Tabla 3).

Comportamiento similar se reporta por Wang ⁽³²⁾ y Erkut ⁽¹⁴⁾. Estos investigadores reportan un predominio del color blanco de la piel entre los pacientes estudiados. Se plantean factores inherentes al acceso a los servicios de salud, así como la percepción de riesgo a la hora de solicitar atención por los síntomas típicos de la enfermedad por H. pylori. En nuestro medio, al estar garantizada la atención médica independientemente del color de la piel se hace necesario diseñar otros estudios para esclarecer este aspecto.

Tabla 4. Distribución de los pacientes estudiados según estilos de vida, 2023-2024.

Estilo de vida	Total (%)
Consumo diario de café	
Mas de 2 tazas	1(4,8)
Menos de 2 tazas	13(61,9)
Hábito de fumar	6(28,6)
Adherencia al tratamiento médico	8(38,1)
Atención estomatológica en los últimos 6 meses	3(14,3)
Consumo de agua sin hervir	14(14,7)

n=21

Al analizar las variables referentes al estilo de vida encontramos que el consumo diario de menos de 2 tazas de café estuvo presente en el 61,9 % de los pacientes mientras que el hábito de fumar se evidenció en el 28,6 %. Solo el 38,1 % demostró ser adherente al tratamiento médico. La atención

estomatológica en los 6 meses previos a la consulta se presentó en el 14,3 % mientras que el consumo de agua tratada se encontró en el 14,7 % de la muestra. (Tabla 4)

Las diferencias encontradas en todos los aspectos del estilo de vida no tuvieron significación estadística($p>0,05$). Wang (32) y Erkut (14) también reportan un predominio no significativo de elementos del estilo de vida característicos en cada región estudiada. Erkut por ejemplo reporta la presencia del consumo de té en el 47% de las cepas resistentes($p=0,067$), Wang por su parte reporta el antecedente de la ingestión de comidas muy condimentadas en especial con sabor picante en el 67% de las cepas resistentes a los antibióticos($p=0,120$).

Tabla 5. Distribución de los pacientes estudiados según comorbilidades asociadas, 2023-2024.

Comorbilidades asociadas	Total (%)
Hipertensión arterial	8(38,1)
Migraña	4(19)
Anemia	2(9,5)
Urticaria	2(9,5)
Asma bronquial	2(9,5)
Cardiopatía isquémica	2(9,5)
Diabetes mellitus	1(4,8)

n=21

En la Tabla 5 aparecen las comorbilidades exploradas en los pacientes estudiados, siendo la Hipertensión Arterial la de mayor prevalencia (38,1%) seguida de la migraña (19%) de los casos. Los diagnósticos de anemia, urticaria y Cardiopatía Isquémica estuvieron presentes en el 9,5% de la muestra. Mientras que la diabetes solo se presentó en el 4,8% de la muestra.

Las diferencias encontradas entre las comorbilidades no tuvieron significación estadística($p>0,05$). Wang (32) y Erkut (14) también informan predominio no significativo de enfermedades en cuyo mecanismo fisiopatológico se involucra la aterosclerosis. Ambos investigadores ubican la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial entre los primeros lugares entre las comorbilidades con p valor superiores a 0,05. No obstante, el número reducido de pacientes en nuestro estudio recomienda tomar esta valoración con precaución.

Tabla 6. Distribución de los pacientes estudiados según antecedentes patológicos personales de interés, 2023-2024.

Antecedentes de interés (últimos 2 años)	Total (%)
Infección respiratoria	6(28,6)
Tratamiento previo con MET	5(23,8)
Tratamiento previo con AMO	3(14,3)
Infección urinaria	4(19)
Infección con H. pylori	2(9,5)
Tratamiento previo con CLA	2(9,5)
Infección genital	1(4,8)
Parasitismo intestinal	1(4,8)
Tratamiento previo con LFX	1(4,8)

n=21

Entre los antecedentes patológicos personales de interés en los dos años previos a la realización del estudio endoscópico resalta el tratamiento previo con metronidazol (40%), con una frecuencia superior al antecedente de infección respiratoria o la terapia previa con amoxicilina (30,5 y 25,3%, respectivamente) (Tabla 6).

Las diferencias encontradas entre las los antecedentes patológicos de interés en los dos años anteriores a la realización del estudio endoscópico, no tuvieron significación estadística($p>0,05$). La literatura ⁽³²⁾ reporta la infección respiratoria y el uso de Metronidazol entre los más frecuentes. La versatilidad del MET en el tratamiento de infecciones parasitarias, estomatológicas y genitales incrementan la presión de selección de cepas en la población en general. La pandemia de COVID 19 justifica la ubicación del antecedente de infección respiratoria entre las primeras causas.

Tabla 7. Distribución de los pacientes estudiados según sintomatología digestiva, 2023-2024.

Síntomas	Total (%)
Dolor epigástrico	19(90,5)
Acidez	19(90,5)
Náuseas	14(66,7)
<i>Diarreas</i>	4(19)
Regurgitaciones	2(9,5)
Vómitos	2(9,5)
<i>Plenitud gástrica</i>	2(9,5)
<i>Saliveo</i>	2(9,5)
Sangrado digestivo alto	1(4,8)
<i>Cambio del hábito intestinal</i>	1(4,8)
<i>Dolor hipocondrio derecho</i>	1(4,8)

n=21

Síntomas

La tabla 7 describe la sintomatología referida por los pacientes. Dentro de los síntomas más frecuentes estuvo el dolor epigástrico (81,1%), seguido por la acidez (71,6%) y las náuseas (53,7%). Con menor proporción se reportaron las regurgitaciones y el vómito (14,7% cada uno). El dolor en hipocondrio derecho, la flatulencia y el saliveo representaron los síntomas menos frecuentes (1,05% cada uno). No hubo significación estadística entre los aspectos evaluados en este acápite. ($p>0,05$). Wang ⁽³²⁾ y Erkut ⁽¹⁴⁾ informan comportamientos similares de los síntomas sin diferencias significativas entre ellos.

Hallazgos endoscópicos

Tabla 8. Distribución de los pacientes estudiados según hallazgos endoscópicos, 2023-2024.

Endoscopia	Total (%)
Eritema de la mucosa	
Moderado	12(57,1)
Ligero	8(38,1)
Ausente	1(4,8)
Pliegues engrosados	
Ausente	16(76,2)
Ligero	6(28,8)
Moderado	4(19)
Patrón nodular	
Ausente	11(52,4)
Ligero	6(28,6)
Moderado	4(19)
Atrofia	
Ausente	21(100)
Metaplasia	
Ausente	20(95,2)
Moderada	1(4,8)

n=21

En la tabla 8 se observa que el 62,1% de las endoscopias realizadas a los pacientes seleccionados reveló un eritema moderado de la mucosa gástrica, en tanto que el 42,1% presentó un patrón nodular de moderado a ligero. Por otra parte, las lesiones premalignas gástricas de metaplasia intestinal o atrofia gástrica apenas fueron observadas (4,2 y 2,1%, respectivamente). El 24,2% de las endoscopias reveló la presencia de pliegues engrosados de aspecto moderado en la mucosa estomacal. Las diferencias encontradas entre los hallazgos endoscópicos no fueron significativas ($p>0,05$). Toyoshima ⁽⁴¹⁾ reporta predominio del patrón tumoral sobre el patrón inflamatorio. En nuestro estudio predominó el patrón inflamatorio de la enfermedad. No obstante, el número reducido de pacientes en nuestro estudio recomienda tomar esta valoración con precaución.

Anatomía Patológica.

El 80% de las biopsias realizadas a los pacientes mostró actividad neutrofílica mientras que la inflamación crónica moderada fue la predominante en el 60% de las biopsias. Por otra parte, la densidad baja de *H. pylori* se presentó en el 62,1% de las muestras. Al igual que ocurrió con el diagnóstico endoscópico, la ausencia de lesiones de metaplasia e hiperplasia linfoide fueron predominantes (95,8% y 90,5%, respectivamente (Tabla 9). Las diferencias encontradas entre los hallazgos anatomopatológicos no fueron significativas ($p > 0,05$). Llanes (7) también informa un comportamiento similar al nuestro. No obstante, el número reducido de pacientes en nuestro estudio sumado a la no estandarización de los informes recomienda tomar esta valoración con precaución.

Tabla 9. Resultados del diagnóstico histológico en los pacientes estudiados, 2023-2024.

Diagnóstico histológico	Total (%)
Inflamación crónica	
Moderada	14(66,7)
Leve	5(23,8)
Severa	2(9,5)
Actividad neutrofílica	
	17(81)
Densidad de <i>H. pylori</i>	
+	14(66,7)
No se describe	5(23,8)
++	2(9,5)
Hiperplasia linfoide focal activa	
	5(23,8)
Metaplasia intestinal incompleta	
	2(9,5)

n=21

Resistencia antimicrobiana

El principal determinante de fallo en la erradicación de *H. pylori* es la resistencia antimicrobiana(6, 21)

La dificultad para el cultivo de *H. pylori* hace que la positividad del cultivo en centros especializados ronde el 20%. No obstante, los resultados de nuestro estudio se ven impactados por ajustes organizativos realizados al inicio la investigación. Sobresale la modificación en la composición del medio de cultivo para el transporte de muestras en función de minimizar la contaminación y facilitar su manipulación en el LNRNH y también del medio de cultivo empleado en el aislamiento primario y los subcultivos de esta bacteria. También fue necesario estandarizar la metodología para la toma de muestras y su traslado desde ambas sedes hasta el centro de procesamiento.

El 100% de los aislamientos estudiados eran resistentes al menos a un antimicrobiano. El 95,2 % de ellos fue resistente al MET, en tanto que el 38,1% resultó resistente a CLA. La resistencia a LFX se presentó en el 19 % de los cultivos seguida de un 4,8% en el caso de AMO. No se encontró ningún aislamiento resistente a TET ni a RIF.

La resistencia a MET estuvo presente en el 95,2% de los aislamientos. En Cuba, se ha constatado un aumento de la resistencia de *H. pylori* a MET, 85% y 94,7% respectivamente. (8, 68) (Tabla 10) Tasas de prevalencia similares a las nuestras son reportadas en países africanos (35) En el actual estudio, la resistencia a MET, supera a la notificada en Perú (63 %)(69), España (27 %)(70), China (79,14%)(32) y el Pacífico (55 %) (35)

Tabla 10 patrones fenotípicos de RAM, 2023-2024.

Resistencia antibiótica	Total (%)
CLA	8(38,1)
MET	20(95,2)
LFX	4(19)
AMO	1(4,8)
TET	0
RIF	0
Combinación de 2 antimicrobianos	
MET + CLA	3(14,3)
MET + AMO	1(4,8)
Combinación de 3 antimicrobianos	
MET + CLA + LFX	4(19)
n=21	

Se ha demostrado que la aparición de resistencia a la CLA en aislamientos de *H. pylori* puede reducir hasta en un 60% las tasas de erradicación de la infección con la terapia antibiótica clásica y la concomitante(64). En los últimos años, se ha observado un incremento en el número de aislamientos resistentes a CLA. (35). La resistencia a CLA estuvo presente en el 38,1% de nuestra serie (8). Esta cifra es mucho mayor que la reportada, en el año 2005, y por el LNRNH en los años 2010 y 2018 (8)(3, 10 y 25% respectivamente). El presente estudio apoya los datos encontrados en la literatura relacionados con el aumento de la prevalencia de resistencia de *H. pylori* a CLA a nivel mundial y en las Américas. (60) Un reporte de la OMS señala que la prevalencia de la resistencia primaria y secundaria de *H. pylori* a CLA en América Latina es entre 10- 17 %, la cual está por debajo de lo notificado en Europa Occidental, Asia y el Pacífico, que muestran cifras entre 29-34 % (35) La frecuencia de aislamientos resistentes a

este macrólido en el presente estudio pudiera reflejar el empleo reciente del medicamento en el tratamiento empírico de la infección por *H.pylori* en Cuba, como parte de la terapia clásica (6, 11). Se recogió el antecedente de tratamiento previo erradicador de *H. pylori* en dos pacientes.

Estudios previos(6, 21) notificaron el incremento en la tasa de resistencia cruzada con otros macrólidos. La actual resistencia pudiera reflejar el patrón de uso de los macrólidos en nuestro país.(11, 35)

La resistencia a LFX estuvo presente en el 19% de los aislamientos, siempre combinado con la resistencia a CLA y MET. Cifras superiores han sido reportadas por Chey(6), en Estados Unidos, en el período 2011-2016 (53, 5 %). La OMS en 2018, también notificó porcentajes elevados de resistencia a LFX en Perú (37 %), República Dominicana (35,7 %) así como el Mediterráneo Este (32 %), el Pacífico Occidental (31 %) y el Sudeste de Asia (25%) (35).

La LFX es poco empleado en Cuba como tratamiento de la infección por *H. pylori*. Tiene mayor uso en el manejo de infecciones respiratorias bajas e infecciones por micobacterias no tuberculosas bajo un estricto control.(11) La ciprofloxacina, por su parte, tiene un uso más extendido en el tratamiento de pacientes con infecciones en atención primaria y secundaria de salud (11), por lo que la resistencia a la levofloxacina pudiera ser resultado de la resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas. En nuestra serie de pacientes no se recogen antecedentes de uso previo de LFX. No obstante, es probable que exista un subregistro inducido por el sesgo de omisión, pues se preguntó específicamente sobre LFX en vez de hacerlo sobre el uso de fluoroquinolonas en sentido general. (60)

La resistencia de *H. pylori* frente a AMO es excepcional. En Europa y América Latina existe un 100 % de sensibilidad (35). En la presente investigación se presentó en un 4% de los cultivos de *H. pylori* estudiados, asociada con la resistencia a MET. Esta cifra es similar a otros reportes cubanos (Llanes *et al*) que informan una resistencia de 1,6% y menos de 0,5%, (2010 y 2018, respectivamente). La OMS por su parte notifica que la prevalencia mundial de resistencia primaria y secundaria a amoxicilina es inferior al 10% en todas las regiones geográficas, excepto en el Mediterráneo Este, donde se ha detectado que es del 14 % (35) Sin embargo, en América Latina la prevalencia varía entre 0-38%, con los mayores porcentajes en Brasil (29-38%) y Colombia (20,5%)(71).

Estas diferencias pudieran estar dadas por el uso de diferentes puntos de corte para interpretar la resistencia a la AMO (0,5, 1 y 8 µg/mL) (35, 72)

En el presente estudio no se encontraron aislamientos resistentes a TET. La mayoría de las publicaciones internacionales no comunican resistencia de la bacteria a este fármaco en países de América Latina, Europa, el Sudeste de Asia, ni el Pacífico Occidental (35), así como en un estudio previo llevado a cabo en Cuba en 2010 y 2014(7, 68). Fu Lei(8), por su parte, en 2018 reportó 6,2% de resistencia en el mismo país. No obstante, la prevalencia mundial de resistencia de *H. pylori* a la tetraciclina es inferior al 5 %, siendo la región del Mediterráneo Este la única que notifica una prevalencia del 10% (35)

El actual estudio no se detectó resistencia a RIF. Existen escasos reportes sobre la susceptibilidad *in vitro* de *H. pylori* a RIF (73, 74). En Cuba, se reportó una tasa de 6,2% de los aislamientos resistentes a RIF en 2018(8). Otros países que notifican resistencia a rifampicina son Irán, Alemania y Bulgaria, con el 23,1%, 13,4% y 8,6%, respectivamente (1).

En nuestro estudio, encontramos los patrones MET+CLA y MET+AMO con un 14,3 y 4,8 % respectivamente. En Cuba Fu Lei(8) encontraron la combinación MET+LFX en el 25 % de la serie. Wang(32), reporta la resistencia dual como la de mayor frecuencia (30,67%). Predominando la combinación de MET+CLA (19,63%) seguida de CLA+LFX (6,13%).

El patrón fenotípico de resistencia a LFX+MET+CLA estuvo presente en el 20% de los cultivos. Lei, Fu(8) reportó la presencia de fenotipos multirresistentes de los tipos MET+CLA+LEV, MET+TET+LFX y MET+CLA+RIF con 3, 1 y 1 cultivos respectivamente.

En República Dominicana, detectan un 35,7 % de multirresistencia en 64 aislamientos de *H. pylori* investigados(75), con un predominio de MET+LFX, la más frecuentemente encontrada. Otro estudio(76), detecta un 27,5 % de multirresistencia *in vitro* a los antibióticos, con un predominio de las mutaciones MET+CLA y MET+CLA+LFX (49).

De acuerdo con Savoldi(35), la elevada resistencia a MET, se atribuye a su uso extendido en tratamientos de infecciones estomatológicas, parasitarias y ginecológicas. Nuestro estudio, concuerda con lo planteado en referencia a la infección genital (p=0,001). En cambio, no encontramos diferencias

estadísticamente significativas entre la resistencia a MET y los antecedentes de parasitismo intestinal ($p=0,819$) o afecciones estomatológicas ($p=0,683$).

La detección de resistencia *in vitro* de *H. pylori* mediante las pruebas de sensibilidad antibiótica, a partir de los cultivos de biopsia gástrica y la detección de mutaciones de resistencia, tanto de cultivos como directamente de las muestras de biopsias, constituye la estrategia más útil para recomendar el tratamiento adecuado a los pacientes, en especial aquellos que han recibido tratamiento previo de esta infección. Sin embargo, estas pruebas son costosas y no están disponibles en todos los laboratorios [\(35, 77\)](#)

Diferentes comités de expertos internacionales recomiendan esquemas de tratamiento de la infección por *H. pylori* basados en evidencias científicas y sugieren el empleo de aquellos antibióticos cuyo umbral de resistencia no rebase el 15%. [\(35, 57, 77\)](#)

En el presente estudio, la alta frecuencia de resistencia a MET en aislamientos de *H. pylori*, corrobora su persistencia como un fenómeno previamente detectado en nuestro país [\(7, 8\)](#), que pudiera comprometer el éxito del esquema de tratamiento más empleado en Cuba (MET, AMO más IBP) [\(8\)](#). La resistencia a MET, a diferencia de la claritromicina, pudiera resultar menos relevante desde el punto de vista clínico y pudiera revertirse incrementando la duración del tratamiento con MET a 14 días e incorporar sales de bismuto al esquema (terapia cuádruple) [\(35, 57, 77\)](#)

Esta investigación continua el estudio de la sensibilidad *in vitro* de *H. pylori* a LFX [\(8\)](#) La cifra de resistencia encontrada rebasa a lo reportado en otros países de Latinoamérica y pudiera ser el resultado de la resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas [\(71, 72\)](#). Esta resistencia no resulta un fenómeno emergente en Cuba, pues previamente fue detectada la resistencia a otra fluoroquinolona (ciprofloxacina) [\(7\)](#).

El porcentaje de resistencia a CLA en el actual estudio (38,9 %) resulta casi dos veces más elevado que el detectado previamente en Cuba (25%) [\(8\)](#), lo que pudiera obedecer al empleo en los últimos años del macrólidos en el tratamiento de otras infecciones. [\(11\)](#) La baja cifra de resistencia de los aislamientos de *H. pylori* a la AMO y TET ha sido previamente reportado en Cuba [\(7, 8\)](#), lo que unido

a la baja resistencia a la RIF hace que estos antimicrobianos pudieran ser recomendados en diferentes esquemas de tratamiento en el país. [\(11\)](#)

En el actual estudio resulta necesario destacar el elevado porcentaje de aislamientos de *H. pylori* multirresistentes, lo cual pudiera comprometer el éxito de la terapia de esta infección que cuenta con un espectro de antibióticos limitado en el país [\(8\)](#).

Cuba exhibe una elevada prevalencia de la infección por *H. pylori*, la que pudiera provocar un incremento de la recurrencia de la enfermedad, en especial por el hecho de que la combinación terapéutica que más se emplea es MET, AMO y omeprazol [\(8, 68\)](#)

En nuestro estudio se pudo establecer que el uso previo de CLA aumenta la posibilidad de desarrollar la resistencia a CLA (RP,3,2; IC 95%,1,231–8,317; p=0,027). Condiciones como el padecimiento de infecciones respiratorias (RP,14,00; IC 95%, 1,057-185,492; p=0,022), parasitismo intestinal (RP,6,667; IC 95%, 2,349-18,923; p=0,035) y el uso previo de levofloxacino (RP,6,667; IC 95%, 2,349-18,923; p=0,035), también se asociaron al desarrollo de resistencia a levofloxacino.

Este comportamiento coincide con lo reportado por la literatura [\(14, 32\)](#) al hacer referencia sobre la vinculación de los antecedentes del uso previo de antimicrobianos en el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Consideramos que el elevado consumo de antimicrobianos durante la pandemia de COVID-19 tuvo un impacto negativo adicional en la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo [\(61, 78\)](#). La continuación de las políticas de disminución del consumo de antimicrobianos podría ser prometedora en la estabilización de las tasas de resistencia. [\(37\)](#) El establecimiento y el mantenimiento de sistemas locales de monitoreo de la resistencia es esencial para determinar pautas y recomendaciones para el tratamiento de las infecciones por *H. pylori* en regiones específicas. [\(79\)](#)

Conclusiones

1. Entre los aspectos propios del hospedero reportados como relevantes en la resistencia del *H. pylori* a los antimicrobianos destacan aspectos demográficos, relacionados con el estilo de vida, manifestaciones clínicas del paciente, hallazgos endoscópicos y de anatomía patológica.
2. En los pacientes estudiados, los aspectos propios del hospedero considerados relevantes en la resistencia del *H. pylori* se comportan de manera semejante a lo reportado en la literatura.
3. La resistencia de *H. pylori* a claritromicina y metronidazol ha aumentado con relación a estudios previos en Cuba. Se mantiene una elevada sensibilidad a los restantes antimicrobianos que pudieran utilizarse en las terapias de erradicación de esta infección.
4. La resistencia a claritromicina está asociada al uso previo del fármaco. Los antecedentes de infección respiratoria, parasitismo intestinal y el uso previo del medicamento; por su parte, se relacionan con el desarrollo de resistencia a levofloxacino.

Recomendaciones

A los médicos tratantes:

- Pesquisar sobre el uso previo de antimicrobianos antes de prescribir el tratamiento erradicador.
- Implementar la terapia erradicadora guiada por pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, siempre que sea posible.

Al sistema de vigilancia epidemiológica de cada institución:

- Realizar estudios de prevalencia de la RAM de *H. pylori* con periodicidad anual.

A los autores de la investigación:

- Extender el estudio a un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
2. Yamaoka Y. How to eliminate gastric cancer-related death worldwide? *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(7):407-8.
3. Kishikawa H, Ojira K, Nakamura K, Katayama T, Arahata K, Takarabe S, et al. Previous *Helicobacter pylori* infection-induced atrophic gastritis: A distinct disease entity in an understudied population without a history of eradication. *Helicobacter*. 2020;25(1):e12669.
4. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017;390(10094):613-24.
5. Sonnenberg A, Turner KO, Genta RM. Low Prevalence of *Helicobacter pylori*-Positive Peptic Ulcers in Private Outpatient Endoscopy Centers in the United States. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2020;115(2).
6. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2017;112(2):212-39.
7. Llanes R FO, Guzmán D. Use of a single biopsy specimen for diagnosing *Helicobacter pylori* infection by culture and two different PCR methods. *Trop Gastroenterol*. 2010 31(2):111-2.
8. **Fu L.** Diagnóstico y resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori*. Instituto de Gastroenterología, abril-septiembre 2018. 2018.
9. Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World J Gastroenterol*. 2019;25(16):1907-12.
10. Yovera-Aldana M, Rodríguez A, Vargas M, Heredia P, Huamán MO, Vargas-Vilca J, et al. Resistencia bacteriana y factores asociados en pacientes con pie diabético infectado sin desenlace de amputación mayor en un hospital nacional peruano. *Acta Médica Peruana*. 2017;34:173-81.
11. Alvarez DM. Entrevista a expertos en Resistencia antibiotica en *H. pylori*. In: Alvarez DM, editor. 2023.
12. Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, Davidkov L, Spassova Z, Kamburov V, et al. Numerous risk factors for *Helicobacter pylori* antibiotic resistance revealed by extended anamnesis: a Bulgarian study. *Journal of Medical Microbiology*. 2012;61(1):85-93.
13. Ji Z, Han F, Meng F, Tu M, Yang N, Zhang J. The Association of Age and Antibiotic Resistance of *Helicobacter Pylori*: A Study in Jiaying City, Zhejiang Province, China. *Medicine*. 2016;95(8):e2831.
14. Erkut M, Uzun DY, Kaklikkaya N, Fidan S, Yoğun Y, Coşar AM, et al. Sociodemographic characteristics and clinical risk factors of *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance in the Eastern Black Sea region of Turkey. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2020;31(3):221-33.
15. Kontizas E, Sgouras D. Review-pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Microb Health Dis*. 2021;3(10.26355).
16. Vita NA, Anderson SM, LaFleur MD, Lee RE. Targeting *Helicobacter pylori* for antibacterial drug discovery with novel therapeutics. *Current opinion in microbiology*. 2022;70:102203.
17. de Moraes Andrade PV, Monteiro YM, Chehter EZ. Third-line and rescue therapy for refractory *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *World journal of gastroenterology*. 2023;29(2):390-409.
18. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1831-41.
19. Hulten KG, Lamberth LB, Kalfus IN, Graham DY. National and Regional US Antibiotic Resistance to *Helicobacter pylori*: Lessons From a Clinical Trial. *Gastroenterology*. 2021;161(1):342-4 e1.
20. Zyoud SH. The state of current research on COVID-19 and antibiotic use: global implications for antimicrobial resistance. *J Health Popul Nutr*. 2023;42(1):42.
21. Dang BN, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance: a WHO high priority? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(7):383-4.
22. Cardos IA, Zaha DC, Sindhu RK, Cavalu S. Revisiting Therapeutic Strategies for *H. pylori* Treatment in the Context of Antibiotic Resistance: Focus on Alternative and Complementary Therapies. *Molecules*. 2021;26(19).
23. Spurnic AR, Bukumiric Z, Jevtovic D, Brmbolic B, Pekmezovic T, Salemovic D, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in dyspeptic Serbian HIV-infected patients compared to HIV-negative controls. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248041.
24. Saleem N, Howden CW. Update on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Current treatment options in gastroenterology*. 2020;18:476-87.
25. Kim SY, Chung J-W. Best *Helicobacter pylori* eradication strategy in the era of antibiotic resistance. *Antibiotics*. 2020;9(8):436.
26. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009;41(6):342-8.
27. Nkuize M, De Wit S, Muls V, Delforge M, Miendje Deyi VY, Cadiere GB, et al. HIV-*Helicobacter pylori* Co-Infection: Antibiotic Resistance, Prevalence, and Risk Factors. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145119.
28. Zhang Y, Lu B, Dong Y, Zhang Y, Du Q, Chen Y, et al. *Saccharomyces boulardii* combined with triple therapy alter the microbiota in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Sci Rep*. 2024;14(1):13152.
29. Nkuize M. The best strategy for *Helicobacter Pylori* eradication in people living with HIV in the era of antibiotic resistance. *Microb Health Dis*. 2022;4:e673.
30. Nkuize M, Vanderpas J, Buset M, Gomez-Galdon M, Delforge M, Miendje-Deyi VY, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates is twofold more frequent in HIV-positive than HIV-negative individuals: A descriptive observational study. *MicrobiologyOpen*. 2021;10(3):e1184.
31. Hanafy AS, Seleem WM. Refractory *Helicobacter pylori* gastritis: The hidden predictors of resistance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;19:194-200.
32. Wang Y, Li Y, Gong Y, Dong Y, Sun J, Chen M. Antibiotic resistance characteristics and risk factors analysis of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients in Liaoning Province, an area in North China. *PeerJ*. 2023;11:e15268.

33. Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. *Tex Dent J*. 2012;129(10):1069-73.
34. Ahmed S, Salih M, Jafri W, Ali Shah H, Hamid S. *Helicobacter pylori* infection: approach of primary care physicians in a developing country. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:23.
35. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-82.e17.
36. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54.
37. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang T-D, Hoebcke M, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021;70(10):1815-22.
38. Gesualdo M, Fagoone S, Saracco G, Pellicano R. Review—*Helicobacter pylori*: and extragastric diseases. *Microbiota Health Dis*. 2021;3:529-37.
39. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou J-M, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724-62.
40. Miqueleiz, Zapatero, Ana. Detección de *Helicobacter pylori* y su resistencia antibiótica ;métodos fenotípicos, genotípicos y secuenciación del genoma completo 2022.
41. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(5):466-77.
42. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(32):4629.
43. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. 2016;48(08):723-30.
44. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert J, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(7):868-77.
45. Tseng C-A, Wang W-M, Wu D-C. Comparison of the Clinical Feasibility of Three Rapid Urease Tests in the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005;50(3):449-52.
46. Kayamba V, Butt J, Varga MG, Shibemba A, Piazuelo MB, Wilson KT, et al. Serum antibodies to selected *Helicobacter pylori* antigens are associated with active gastritis in patients seen at the University Teaching Hospital in Lusaka, Zambia. *Malawi Med J*. 2022;34(1):17-24.
47. Boyanova L, Hadzhiyski P, Kandilarov N, Markovska R, Mitov I. Multidrug resistance in *Helicobacter pylori*: current state and future directions. *Expert review of clinical pharmacology*. 2019;12(9):909-15.
48. Zanotti G, Cendron L. Structural aspects of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Helicobacter pylori in Human Diseases: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health Volume 11*. 2019:227-41.
49. Hu Y, Zhu Y, Lu N-H. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017;7:168.
50. Romano M, Gravina AG, Nardone G, Federico A, Dallio M, Martorano M, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12694.
51. Ma Q, Li H, Liao J, Cai Z, Zhang B. Tailored therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13.
52. Vrebalov Cindro P, Bukic J, Pranić S, Leskur D, Rušić D, Šešelja Perišin A, et al. Did an introduction of CONSORT for abstracts guidelines improve reporting quality of randomised controlled trials' abstracts on *Helicobacter pylori* infection? Observational study. *BMJ Open*. 2022;12(3):e054978.
53. Auttajaron J, Chotivitayatarakorn P, Yamaoka Y, Vilaichone RK. CYP2C19 Genotype, CagA Genotype and Antibiotic Resistant Strain of *Helicobacter pylori* Infection. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(4):1243-7.
54. Miftahussurur M, Doohan D, Syam AF, Nusi IA, Subsomwong P, Waskito LA, et al. CYP2C19 Polymorphisms in Indonesia: Comparison among Ethnicities and the Association with Clinical Outcomes. *Biology (Basel)*. 2021;10(4).
55. Graham DY, Lu H, Shiotani A. Vonoprazan-containing *Helicobacter pylori* triple therapies contribution to global antimicrobial resistance. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;36(5):1159-63.
56. Sugimoto M, Yamaoka Y. Role of vonoprazan in *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;9:1560.
57. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022.
58. Mousa WK, Mousa S, Ghemrawi R, Obaid D, Sarfraz M, Chehadeh F, et al. Probiotics Modulate Host Immune Response and Interact with the Gut Microbiota: Shaping Their Composition and Mediating Antibiotic Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18).
59. Liu LH, Han B, Tao J, Zhang K, Wang XK, Wang WY. The effect of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication in children: a systematic review and meta-analysis of Randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):878.
60. Mégraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004;53(9):1374-84.
61. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4):e12392.
62. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42.
63. Gisbert JP. Optimization Strategies Aimed to Increase the Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication Therapies with Quinolones. *Molecules*. 2020;25(21):5084.
64. F. M. H. *pylori* antibiotic resistance: Prevalence, importance, and advances in testing. . *Gut*. 2004;53:1374-84.
65. Nkuize M, De Wit S. Issues Related to the Treatment of *H. pylori* Infection in People Living with HIV and Receiving Antiretrovirals. *Microorganisms*. 2022;10(8).

66. Mulayamkuzhiyil Saju J, Mandal N, Kham NI, Shahid R, Naik SS, Ramphall S, et al. Is Helicobacter Pylori a Reason for Unexplained Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(9):e29112.
67. Pérez Gracia MT. La pandemia silenciosa: resistencia bacteriana a los antibióticos.[Inauguración Curso Académico 2021-2022]. 2021.
68. Llanes R FO, Gutiérrez O, Gala A, Valdés L, Capó V, Llop A, Millan L, Rodriguez A. . Nuevos conocimientos sobre el diagnóstico y la resistencia antimicrobiana de Helicobacter pylori en Cuba. . *Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2014(2 (4)):1-9.
69. Olano M, Chu M, Guzman J, Castillo D, Sauvain M. Diagnostic performance of the culture and susceptibility of Helicobacter pylori in peruvian patients: results from a sentinel laboratory. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(3):406-11.
70. Macías-García F, Llovo-Taboada J, Díaz-López M, Bastón-Rey I, Domínguez-Muñoz JE. High primary antibiotic resistance of Helicobacter Pylori strains isolated from dyspeptic patients: A prevalence cross-sectional study in Spain. *Helicobacter*. 2017;22(6):e12440.
71. Martínez M JD, Henao R SC, Lizarazo R JI. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori in Latin America and the Caribbean. *Revista colombiana de Gastroenterología*. 2014;29(3):218-27.
72. Camargo CM, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-García T, et al. The Problem of Helicobacter pylori Resistance to Antibiotics: A Systematic Review in Latin America. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2014;109(4):485-95.
73. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, Harada N, Hosoda Y, Yoshinaga M, et al. Clarithromycin versus metronidazole as first-line Helicobacter pylori eradication: a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(6):468-71.
74. Suzuki S, Suzuki H, Nishizawa T, Kaneko F, Ootani S, Muraoka H, et al. Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of Helicobacter pylori. *Digestion*. 2009;79(1):1-4.
75. Miftahussurur M, Cruz M, Subsomwong P, Abreu JAJ, Hosking C, Nagashima H, et al. Clarithromycin-based triple therapy is still useful as an initial treatment for Helicobacter pylori infection in the Dominican Republic. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2017;96(5):1050.
76. Gomez-Ruiz de Arbulo M, Tamayo E, Bujanda L, Mendibil L, Mendiola J, Cilla G, et al. Surveillance of Helicobacter pylori resistance over 22 Years (2000-2021) in Northern Spain. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023;34:127-33.
77. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39.
78. Khan S, Hasan SS, Bond SE, Conway BR, Aldeyab MA. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022;20(5):749-72.
79. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and Future Treatment of Helicobacter pylori Infections. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019;1149:211-25.

ANEXOS

Anexo 1 Entrevista a expertos

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Con el objetivo de identificar qué aspectos propios del hospedero son relevantes en el desarrollo de la resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos.

¿Estaría usted de acuerdo en compartir su punto de vista? Si No

Formación científica

- | | | | | |
|--|-----|-----|------|-------|
| <input type="checkbox"/> Especialista en Gastroenterología | Año | ___ | Fac: | _____ |
| <input type="checkbox"/> Especialista en Microbiología | Año | ___ | Fac: | _____ |
| <input type="checkbox"/> Master en Infectología y enfermedades infecciosas | Año | ___ | Fac: | _____ |
| <input type="checkbox"/> Doctor en Ciencias | Año | ___ | Fac: | _____ |

Años de experiencia

Vinculado al manejo de *H. pylori* 5-10 11-15 >15

Vinculado al manejo de **Resistencia Antimicrobiana** 5-10 11-15 >15

Centro de trabajo.

- Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (**CIMEQ**)
- Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (**IPK**)

¿Tiene usted **categoría investigativa**?

No Si ¿Cuál? _____

¿Tiene usted **categoría docente**?

No Si ¿Cuál? _____

¿Qué **factores** considera **relevantes** en la aparición de **cambios en la susceptibilidad antimicrobiana de *H. pylori***?

¿Qué **estrategia** aconseja **para profundizar sobre el tema**?

¿Qué **fuentes bibliográficas** le resultan **más confiables**?

Anexo 2. Consentimiento informado del paciente

El Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” Habana (IPK), en colaboración con el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) está conduciendo el presente estudio. El mismo, tendrá lugar en dichas sedes durante 12 meses.

Este documento de Consentimiento Informado, del que usted dispondrá una copia, tiene 2 partes:

- Hoja informativa (con información mínima necesaria sobre el estudio)
- Certificado de consentimiento (donde usted firmará, en caso que acceda a participar en el estudio)

Parte I: Hoja informativa

Introducción

Estamos realizando una investigación relacionada con *Resistencia antibiótica de Helicobacter pylori*. Por este medio le estamos brindando información e invitándolo a participar en la investigación. Este documento puede contener palabras que usted no comprenda. Por favor tome su tiempo para realizar las preguntas que necesite relacionadas con el estudio. Deseamos que acceda a participar solo si comprende todo sobre el mismo.

Propósito y descripción de la investigación

El propósito de esta investigación es estudiar qué factores propios del hospedero se relacionan con la aparición y desarrollo de la resistencia antibiótica de *H. pylori* en pacientes evaluados en los servicios de Gastroenterología. Se le informa que debido a los trastornos digestivos que presenta será sometido a una endoscopia superior con el fin de realizar el diagnóstico de la bacteria *H. pylori* y conocer su sensibilidad a los principales antibióticos utilizados en su tratamiento.

Procedimientos

En la primera consulta se procederá al llenado de la historia clínica particularizando sobre aspectos demográficos, estilo de vida y comorbilidades. Profundizaremos sobre el consumo de medicamentos y/o el padecimiento de infecciones en los dos años previos a la consulta.

Para evitar molestias durante el estudio endoscópico se le aplicará anestesia local en la faringe, con xilocaína. Se obtendrán cuatro biopsias gástricas, con el fin de realizar el diagnóstico de la bacteria *H. pylori* y conocer su sensibilidad a los principales antimicrobianos utilizados en el tratamiento de los pacientes. Todo ello, contribuirá a una mejor orientación del médico para la terapéutica de la infección por *H. pylori*.

Voluntariedad

Usted ha sido seleccionado a participar en el estudio. No obstante, su participación en el mismo es totalmente voluntaria. Es su elección participar o no. Y si decide hacerlo, puede retirarse cuando así lo desee sin perjuicio para usted.

Privacidad y confidencialidad de la información

La información que usted brinde será totalmente confidencial. Solo los investigadores involucrados en el estudio tendrán acceso a ella. A usted se le asignará un número como participante y no se utilizará su nombre en ningún momento. La información que usted ofrezca no se reportará de manera individual sino, de conjunto con la que brinden otros participantes del estudio.

Beneficios

Usted no recibirá ninguna remuneración financiera por participar en el estudio. Su participación en el mismo no tendrá ningún beneficio directo para usted. Los resultados de la investigación solo beneficiarían las acciones para el tratamiento de *H. pylori*.

Posibles riesgos

Algunas preguntas podrían parecerle embarazosas o personales. Usted tiene todo el derecho a no contestar aquellas preguntas que lo hagan sentirse incómodo. La toma de muestra será realizada por un profesional lo que disminuye los riesgos por participar en el estudio. Entiendo que este es un acto necesario para establecer el Diagnóstico y evaluar la sensibilidad a los antibióticos.

Uso de los resultados de la investigación

Los resultados que se obtengan del presente estudio serán compartidos con usted y su comunidad antes de hacerse públicos. Está prevista la publicación de los resultados de investigación en revistas médicas, libros u otros materiales con fines científicos; así como la utilización de la información con fines educativos.

¿Tiene alguna duda o pregunta hasta aquí?

Contactos en caso que le surjan otras dudas o preguntas

Si usted desea hacer alguna otra pregunta posteriormente, puede contactar al

Dr. _____ . Tel. _____ .

Parte II: Certificado de Consentimiento

He leído con detenimiento y comprendo el documento de Consentimiento Informado; y poseo una copia del mismo. Tengo conocimiento de los objetivos de la presente investigación, los procedimientos que se realizarán, así como de los beneficios y posibles riesgos de participar en la misma. Las preguntas o dudas que me surgieron al leer el documento, me han sido aclaradas satisfactoriamente. Como mi firma lo indica, estoy en la disposición a participar en el estudio, y sé que puedo retirarme del mismo cuando así lo desee sin perjuicio para mí.

Nombre del participante

Firma

Fecha

Testigo

He sido testigo de la lectura del consentimiento informado al participante potencial. El mismo ha tenido la oportunidad de aclarar sus dudas con respecto al documento. Yo confirmo que el individuo ha brindado su consentimiento libremente.

Nombre del testigo

Firma

Fecha

Investigador

He presenciado la lectura del consentimiento informado al potencial participante. El mismo ha tenido la oportunidad aclarar sus dudas con respecto al documento. Yo confirmo que ha firmado el consentimiento libremente.

Nombre del investigador

Firma

Fecha

Nota para la persona que solicita el Consentimiento Informado: dos copias deben ser firmadas. Una debe ser entregada al participante. La otra será archivada por el investigador principal del estudio.

Anexo 3. Ficha de recolección de datos

Fecha	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
Nombre(iniciales)	_ _ _ _ - _ _ - _ _ _ _	
Edad en años cumplidos	_ _	
Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino	
Color de la piel	<input type="checkbox"/> Blanco <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Amarillo <input type="checkbox"/> Mestizo	
Consumo de tabaco	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
Consumo de café	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
Consumo de agua tratada	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
Adentia total	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
Evaluación estomatológica 6 meses anteriores	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
Co morbilidades	Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	Asma Bronquial	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	Urticaria	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	Anemia	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	Hipotiroidismo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	Hipertiroidismo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	Cefalea migrañosa	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	VIH + <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Conteo CD4+ <input type="checkbox"/> >200 <input type="checkbox"/> de 200 y 50 <input type="checkbox"/> < 50 <input type="checkbox"/> se desconoce
		TARGA Cual(es): _____
	Otras <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Cual(es): _____
		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
	Antecedentes de interés en los últimos 2 años	Infección respiratoria
Infección Urinaria		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Infección genital		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Parasitismo intestinal		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Infección previa por <i>Helicobacter pylori</i>		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Uso previo de Claritromicina		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Uso previo de Metronidazol		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Uso previo de Amoxicilina		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Uso previo de Levofloxacino		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Uso previo de Tetraciclina		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Uso previo de Rifampicina		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
Uso de AINE		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si Cual(es): _____
Uso de esteroides		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si Cual(es): _____
¿Olvidó alguna vez tomar los antimicrobianos?		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
¿Tomó los antimicrobianos a las horas indicadas?		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si
¿Dejó el tratamiento antimicrobiano al mejorar su estado general?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
¿Alguna vez dejó el tratamiento porque le asentó mal?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	

Datos clínicos	Dolor en epigastrio	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si		
	Náuseas	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si		
	Vómitos	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si		
	Regurgitaciones	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si		
	Sangramiento digestivo	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si		
	Acidez	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si		
	Otros síntomas	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Cual(es): _____	
Endoscopia	Enrojecimiento difuso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Pliegues engrosados	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Patrón nodular	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Atrofia	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Metaplasia intestinal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Histología	Inflamación crónica	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Actividad neutrofílica	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Atrofia glandular	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Densidad de <i>Helicobacter pylori</i>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Metaplasia intestinal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3