

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA  
AL TRATAMIENTO EN LA INFECCIÓN  
POR HELICOBACTER PYLORI**

**CHRISTIAN ERNESTO KLUSSMANN GONZÁLEZ**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva  
Para obtener el grado de  
Maestro en ciencias Médicas con especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva**

**Febrero 2015**



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Christian Ernesto Klussmann González

Carné Universitario No.: 100021505

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, el trabajo de tesis "Factores de riesgo para resistencia al tratamiento en la infección por helicobacter pylori."

Que fue asesorado: Dr. Carlos Iván García Martínez

Y revisado por: Dr. Carlos Humberto Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para octubre 2014.

Guatemala, 10 de octubre de 2014

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 11 de Julio del 2014

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
Coordinador Específico Programa de Postgrados  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

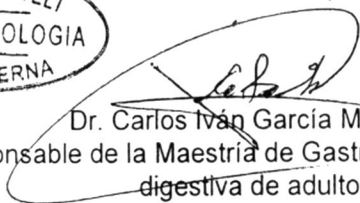
**“FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO EN LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI”**

Realizado por el estudiante Christian Ernesto Klüssmann González de la Maestría Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de adultos, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,



Atentamente,

  
Dr. Carlos Iván García Martínez

Docente responsable de la Maestría de Gastroenterología y Endoscopia  
digestiva de adultos  
Unidad de Gastroenterología  
Hospital Roosevelt

Guatemala, 11 de Julio del 2014

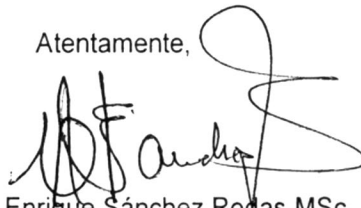
Dr. Carlos Iván García  
Docente Responsable  
Maestría en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. García:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado **“FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO EN LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI”** el cual corresponde al estudiante Christian Ernesto Klüssmann González de la Maestría en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de adultos, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc

**REVISOR**

Docente de Investigación  
Hospital Roosevelt

## INDICE DE CONTENIDOS

<b>Resumen.....</b>	<b>i</b>
<b>I. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>II. Antecedentes .....</b>	<b>2</b>
<b>III. Objetivos.....</b>	<b>9</b>
<b>IV. Material y Métodos.....</b>	<b>10</b>
<b>V. Resultados.....</b>	<b>21</b>
<b>VI. Discusión y Análisis.....</b>	<b>27</b>
<b>VII. Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>32</b>
<b>VIII. Anexos.....</b>	<b>35</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1 .....</b>	<b>Pagina 21</b>
<b>Tabla 2.....</b>	<b>Pagina 22</b>
<b>Tabla 3.....</b>	<b>Pagina 24</b>
<b>Tabla 4 .....</b>	<b>Pagina 25</b>
<b>Tabla 5.....</b>	<b>Pagina 26</b>
<b>Tabla 6.....</b>	<b>Página 26</b>

## INDICE DE GRAFICAS

<b>GRAFICA 1.....</b>	<b>Pagina 23</b>
<b>GRAFICA 2.....</b>	<b>Pagina 23</b>

## RESUMEN

**Introducción:** la infección por *Helicobacter pylori*, se ha sugerido que más del 50% de la población está infectada por la bacteria. La colonización por la bacteria se ha demostrado a nivel mundial en individuos de todas las edades, aunque se ha presentado más comúnmente a una edad temprana y en países en vías de desarrollo. (1) En países en vías de desarrollo como en México más del 80% de los adultos están colonizados con *Helicobacter pylori* sin que exista diferencia entre la poblaciones rurales y urbanas (2). **Objetivos:** Determinar la prevalencia que existe en la resistencia de antibióticos contra el *Helicobacter pylori*, en pacientes tratados en la unidad de gastroenterología del Hospital Roosevelt

**Metodología:** La población fue seleccionada en la consulta externa de Gastroenterología, los pacientes contaban con una prueba de heces positiva para antígeno de *Helicobacter Pylori*, se les realizó una endoscopia y se tomó biopsias de la región antral y la incisura angularis a nivel gástrico, estas mismas se colocaron en un medio de cultivo especial para *Helicobacter pylori*. Fueron transportadas a un laboratorio privado donde se determinó la sensibilidad antibiótica por el método de Bauer y Kirby. Después de la endoscopia se recolectó la información demográfica, características de la presentación clínica (incluidas las comorbilidades, factores de riesgo)

**Resultados** Se encontró una resistencia global de antibióticos de Claritromicina de 46.7%, Amoxicilina 27.2%, Levofloxacina 10.9%, Tetraciclina 16.3%, Nitrofurantoina 21.7%, Fosfomicina 23.9%. La resistencia en pacientes con tratamiento es de 18% para Claritromicina y del 20% para Amoxicilina. Consumir en tratamientos previos Amoxicilina (OR: 3.24) o Claritromicina (OR: 5.36) son factores de riesgo para desarrollar resistencia antibiótica global. Consumir 2 o más tratamientos previos (OR: 4.29) o múltiples combinaciones de antibióticos (OR: 1.73) son también factores de riesgo. 54% de la población estudiada cree que por tener *Helicobacter pylori* tendrán cáncer gástrico.

**Conclusiones** Tomar dos tratamientos previos o múltiples drogas son un factor de riesgo para desarrollar resistencia. La claritromicina puede ser una opción para el tratamiento en pacientes sin tratamiento previo.



## I. INTRODUCCIÓN

La infección por la bacteria *Helicobacter Pylori*, se estima que afecta a más de la mitad de la población mundial. Como se sabe la resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* es la mayor causa de fallas en la erradicación, actualmente se han reportado tasas de resistencia a la claritromicina > al 20% en los Estados Unidos, Europa y Asia. La resistencia > al 80% para el uso de metronidazol en África, Asia y América del Sur. También se describen tasas de resistencia a Quinolonas hasta de un 10% en Europa y Asia. La resistencia a Amoxicilina es baja (< del 2%) en Europa, pero es alta (6 al 59%) en África, Asia y América del Sur. De forma similar la resistencia a las Tetraciclinas se ha reportado baja (< del 5%) en la mayoría de países y alta (9 al 27%) en Asia y América del Sur. También se ha detectado la detección de cepas resistentes a múltiples drogas (< 5%) en Europa y en Brasil (14%) (1,2)

En Guatemala, se tiene datos de resistencia de la consulta privada de un 85% para claritromicina y de un 31% para amoxicilina. Se ha reportado resistencias in vitro al metronidazol de hasta un 100% y como buenas opciones de tratamiento se encuentran la tetraciclina con un 12% y la levofloxacina con un 4%.(18)

Este fue un estudio de grupos y controles en los que se realizó cultivo a pacientes vírgenes a tratamiento y con más de dos tratamientos. Se evaluaron los factores de riesgo para las resistencias encontradas, así como se valoraron las resistencias de forma global a cada antibiótico, encontrando tasas de resistencia a la claritromicina para pacientes vírgenes de solo un 18%

## II. ANTECEDENTES

El *Helicobacter pylori* es una bacteria única adaptada de forma ideal para vivir en el ambiente ácido del estómago humano, su forma espiral y múltiples flagelos le permiten moverse a través del moco gástrico, este organismo produce grandes cantidades de ureasa una enzima que hidroliza la urea en amoníaco y dióxido de carbono, esto permite a la bacteria mantener el control de su microambiente. La infección por *Helicobacter pylori*, es una de las más crónicas en humanos, se ha sugerido que más del 50% de la población está infectada por la bacteria. La colonización por la bacteria se ha demostrado a nivel mundial en individuos de todas las edades, aunque se ha presentado más comúnmente a una edad temprana y en países en vías de desarrollo. (1)

En países en vías de desarrollo como en México más del 80% de los adultos están colonizados con *Helicobacter pylori* sin que exista diferencia entre las poblaciones rurales y urbanas (2).

La mayoría de las personas infectadas de forma crónica son asintomáticas y entre el 10% y 15% desarrollarán enfermedad ulcerosa péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma de la mucosa gástrica. (1)

El tratamiento requiere de la combinación de varios medicamentos, regímenes recomendados utilizan dos antibióticos dos veces al día conjuntamente con un medicamento supresor de la secreción ácida del estómago por un tiempo recomendado de 7 a 14 días. Las terapias más comúnmente utilizadas como la triple terapia (Clarithromicina 500 mg cada doce horas, Amoxicilina 1 gramo cada doce horas, junto con un Inhibidor de bomba de protones) y las terapias que utilizan Metronidazol (500 mg cada doce horas) tienen tasas de erradicación menores al 80% (1,2).

En el tratamiento hay que considerar factores importantes como las tasas de resistencia a dos de los antibióticos más comúnmente utilizados (claritromicina y metronidazol), así que la opción del tratamiento a seguir debe basarse en datos de las tasas de resistencia que se tengan según el área geográfica del paciente. (2)

Como se sabe la resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* es la mayor causa de fallas en la erradicación, actualmente se han reportado tasas de resistencia a la claritromicina > al 20% en los Estados Unidos, Europa y Asia. Se ha reportado resistencia > al 80% para el uso de metronidazol en África, Asia y América del Sur. (3).

Se ha reportado tasas de resistencia a Quinolonas hasta de un 10% en Europa y Asia. La resistencia a Amoxicilina es baja (< del 2%) en Europa, pero es alta (6 al 59%) en África, Asia y América del Sur. De forma similar la resistencia a las Tetraciclinas se ha reportado baja (< del 5%) en la mayoría de países y alta (9 al 27%) en Asia y América del Sur. La presencia de resistencia a claritromicina y quinolonas así como la detección de cepas resistentes a múltiples drogas (< 5%) en Europa y en Brasil (14%) es preocupante. (3)

En estos lugares el aumento de las tasas de resistencia está íntimamente ligado al consumo nacional de antibióticos, y varía dependiendo de la ubicación geográfica, la edad, el sexo y el tipo de enfermedades más comunes que se desarrollan en las distintas regiones (3).

En regiones del Medio Oriente (Irán), estudios han encontrado resistencia al uso de metronidazol en un 44%, dentro de las posibles causas de la elevada resistencia se cree es a causa de el uso que se le da a este antibiótico en las infecciones de tipo ginecológico, para las vaginosis bacterianas, aparte de ser un antibiótico que se ha abusado su uso por ser una droga que no es costosa. (3)

En contraste con múltiples estudios se encontró altas resistencias con el uso de Amoxicilina (20%), la resistencia a este antibiótico se ha reportado baja en algunas regiones del mundo especialmente Estados Unidos, México y Europa, pero en regiones del Medio Oriente, así como Asia, y en regiones de Brasil se ha reportado resistencias que oscilan entre un 19% y un 38%, en regiones como Nigeria la resistencia ha tenido valores de hasta un 100%. Se ha planteado la posibilidad de que la resistencia a Amoxicilina se deba a mutaciones de tipo genéticas, en el gen *pbp1A*. (3).

La resistencia a Claritromicina en regiones del Medio Oriente se ha reportado entre un 12% y 21%, así como la resistencia a la tetraciclina en un 3%, en el caso de la Claritromicina la resistencia se ha visto asociada a la mutación genética a nivel de 23S rRNA. (3).

Los mecanismos propuestos de resistencia resultan de mutaciones genéticas, adquiridas por la bacteria a través de una transmisión vertical. (4). La claritromicina es uno de los antibióticos más potentes para combatir al *Helicobacter pylori*, y como se había mencionando la resistencia a este antibiótico se adquiere a través de la mutación que ocurre en el gen 23S rRNA, que provoca una modificación de la estructura ribosómica de la bacteria impidiendo que se una el antibiótico. (3,4)

La Amoxicilina es un antibiótico que no se ha encontrado mucha resistencia, el mecanismo por medio del cual el *Helicobacter pylori* ofrece resistencia es por medio de mutaciones en el gen *pbp*, produciendo una disminución de la afinidad de las proteínas PBPs para el antibiótico, necesarias para el uso adecuado de la Amoxicilina (3,4).

La resistencia a las tetraciclinas que es bastante baja, se adquiere por medio de mutaciones en el gen 16S rRNA (3,4). En el caso del Metronidazol, que los niveles de resistencias son los más altos a nivel mundial por su uso

indiscriminado, los Nitroimidazoles al entrar en las células son activados por medio de la enzima NADPH-nitroreductasa, la cual daña el DNA y las estructuras bacterianas, el mecanismo de resistencia que se conoce esta basado en mutaciones de los genes *rdxA* y *frxA*, los cuales bloquean la activación de los nitroimidazoles. (4).

La Levofloxacin y la Ciprofloxacina, bloquean la replicación del DNA bacteriano uniéndose a la enzima DNA-girasa. Codificada por los genes *gyrA* y *gyrB*. La resistencia que ofrece el *Helicobacter pylori* a estas drogas lo hace por medio de mutaciones en el gen *gyrA*. (5).

Existen distintos tipos de métodos para determinar la susceptibilidad antibiótica del *H. pylori*, que pueden ser divididos en métodos fenotípicos, hibridación por fluorescencia in situ, reacción en cadena de polimerasa PCR y la PCR en tiempo verdadero (los mas comúnmente usados) y los basado en cultivos de biopsias gástricas, dilución en Agar y el E-test (prueba de epsilometro), que nos permiten detectar las mutaciones cromosomitas en heces y biopsias gástricas. (4). El CLSI (Instituto de laboratorio y clínicas Standards) recomiendan que las diluciones en Agar son el gold Standard para el estudio de la susceptibilidad a antibióticos para *H. pylori* y en concreto, para el cálculo de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) (6).

El E-test tiene la ventaja de ser un método cuantitativo con una expresión directa de las CMI, y además, se adapta a las bacterias de crecimiento lento, como *H. pylori* (7).

Los métodos genotípicos son utilizados sobre todo para estudiar la resistencia a la claritromicina, aunque también pueden ser empleados para otros antibióticos. Las mutaciones cromosómicas, responsables de la resistencia antibiótica, pueden ser fácilmente detectadas con pruebas moleculares basadas en la hibridación fluorescente *in situ* o en la amplificación genómica sobre todo con técnicas de

PCR. La ventaja de estas pruebas moleculares es el menor tiempo para la obtención de resultados y la excelente correlación con la sensibilidad obtenida por métodos fenotípicos. La principal desventaja es que se requiere disponibilidad de un laboratorio de microbiología molecular. (8).

Siempre que sea posible lo más recomendable es utilizar un tratamiento que sea basado en la susceptibilidad antimicrobiana para cada paciente, si esto no fuera posible se deberá usar un tratamiento empírico, basado en varios meta-análisis se pueden recomendar el uso del tratamiento con cuatro drogas (concomitante, secuencial o conteniendo bismuto). (9). El tratamiento concomitante contiene un IBP, amoxicilina, claritromicina y tinidazol o metronidazol, el tratamiento secuencial que consiste de 10 días, utilizando los 5 primeros días IBP mas Amoxicilina seguido por 5 días de IBP mas claritromicina mas un nitroimidazol (metronidazol o tinidazol). En estudios se ha visto que el tratamiento concomitante adquiere niveles de efectividad de mayores del 90% en poblaciones como Japón, Taiwán, Colombia y algunas regiones de Europa, así como el tratamiento secuencial adquiere niveles de efectividad mayores del 90% en países como Italia, Corea, Taiwán y USA. (9)

El tratamiento con Levofloxacina puede erradicar hasta un 93% de las cepas que fueron resistentes in Vitro a claritromicina y metronidazol. Además esta droga es bien tolerada y no tiene efectos secundarios muy marcados, sin embargo la resistencia a las quinolonas se adquiere fácilmente, por lo que el uso de levofloxacina debe utilizarse solo como tratamiento de rescate, para evitar el rápido aumento de resistencia hacia este antibiótico. (10). Se han encontrado las siguientes tasas de resistencia 5% a un 14% en Japón, 17% en Brasil, 18% en Hong Kong, 21.5% en Corea, y 9% a un 32% en Italia. (10).

Otro factor importante a determinar y que puede determinar el éxito o fracaso de las terapias antibióticas es que los individuos pueden tener infecciones con H.

pylori mixtas con diferentes susceptibilidades antimicrobianas en diferentes partes del estómago. (2)

En un estudio se encontró en las biopsias de antro y cuerpo, que el 19% de los pacientes tenían infecciones mixtas con cepas susceptibles y resistentes al metronidazol y un 5.5% de los sujetos estaban infectados con cepas susceptibles y resistentes a claritromicina. Encontrado que la prevalencia de resistencia a la claritromicina era más frecuente encontrarla en las biopsias del cuerpo que en las del antro (8.8% vs. 5.5%) (2). En este estudio se encontró que un 3.3% y un 4.4% presentaban infección tanto ha metronidazol como a la claritromicina en el antro y en el cuerpo respectivamente. (2).

En un estudio reciente se evaluó 10 días de terapia secuencial, lanzoprazol y amoxicilina los primeros 5 días seguido lanzoprazol, claritromicina y metronidazol, vs. Terapia triple convencional, lanzoprazol, amoxicilina y claritromicina, encontrando tasas de erradicación de 86% y 67% respectivamente con una  $P=0.01$ . (11)

Existen muchas causas que favorecen la resistencia antibiótica, pero los mecanismos principales se debe a mutaciones en el cromosoma bacteriano, las resistencias varían por factores geográficos. Por el aumento de la resistencia, se han tratado de identificar terapias anti H. pylori bien toleradas, estas incluyen, la terapia secuencial, concomitante e híbrida, así como terapia cuádruple. (12)

Existen varios factores que afectan la resistencia, dentro de estos esta la complacencia del paciente a los antibióticos, el genotipo CYP 2C19, se deberían utilizar antibióticos en base a los reportes locales. (13)

Las terapias más aceptadas actualmente son la terapia secuencial y concomitante. Dentro de las moléculas nuevas están los compuestos poli cíclicos derivados del

benzimidazol, pyloricidina y análogos de ariltiazole. La identificación de genes, representa una terapia potencial para el futuro.(14).

En nuevas tendencias se a valorado la tasa de resistencia en Australia a la claritromicina y el metronidazol encontrando 94.1% y 67.6% respectivamente, se ha aplicado tratamientos que combinan, Inhibidor de bomba de protones, Amoxicilina, Rifabutina y Ciprofloxacina encontrando respuestas de hasta un 95.2% y en pacientes alérgicos a la penicilina, se ha utilizado IBP, Bismuto, Rifabutina y Ciprofloxacina encontrando tasas de respuesta de hasta un 94.2% (15).

Otras terapias que se han probado con cierto grado de tasas de respuesta aceptables es la utilización de Levofloxacina (250 mg), Omeprazol (40 mg), Nitazoxanida (500 mg cada 12 horas), Doxiciclina (100 mg) por 10 días encontrando respuestas de hasta un 90% (16)



### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General**

- Evaluar los factores de riesgo, las características epidemiológicas y la presentación clínica de los pacientes con resistencia antibiótica al tratamiento de Helicobacter Pylori en la Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt durante los meses de enero a octubre del año 2013

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- 3.2.1 Identificar las comorbilidades asociadas a resistencia antibiótica al tratamiento de Helicobacter Pylori
- 3.2.2 Identificar los síntomas clínicos asociados a la resistencia antibiótica del tratamiento de Helicobacter Pylori
- 3.2.3 Identificar si los pacientes vírgenes al tratamiento presentan resistencia antibiótica
- 3.2.4 Identificar si los pacientes creen que por tener Helicobacter pylori tendrán cáncer gástrico
- 3.2.5 Determinar si la adherencia antibiótica a tratamientos previos juega un papel importante en la resistencia
- 3.2.6 Cuantificar la prevalencia de resistencia al tratamiento antibiótico para Helicobacter Pylori de pacientes de la unidad de gastroenterología del Hospital Roosevelt

## IV. MATERIAL Y METODOS

### 4.1 Tipo de estudio

Es un estudio de casos y controles, analítico, descriptivo y prospectivo.

Es de casos y controles debido a que se desea conocer los factores de riesgo para presentar resistencia, en donde los controles son los pacientes vírgenes a tratamientos antibióticos para *Helicobacter pylori* y los casos son aquellos que ya han tomado tratamiento

Este estudio es analítico debido a que se intento determinar los factores que favorecen a la resistencia antibiótica para el tratamiento de *Helicobacter Pylori* en la Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt.

### 4.2 Población

La población de estudio fueron todos los pacientes que se presentaron con sintomatología sugestiva de infección por *Helicobacter Pylori*, que contaban con un una prueba de antígeno en heces positiva, realizada en el laboratorio del Hospital Roosevelt, que también se les haya realizado una endoscopia para la toma de cultivo, en la Unidad de Gastroenterología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante los meses de enero a octubre del año 2013.

### 4.3 Resistencia antibiótica

La resistencia es la capacidad de los microorganismos para resistir los efectos de un antibiótico, en el caso de resistencia a *Helicobacter Pylori*, se considera que un tratamiento no es efectivo cuando la tasa de de erradicación está por debajo del 80%, en base a estudios realizados se recomienda no utilizar ciertos antibióticos en base a sus tasas de resistencia presentadas en cada país, como ejemplo no se recomienda usar claritromicina si las tasas de resistencia a la droga están reportadas en al menos el 20% (26)

#### 4.4 Selección y tamaño de la muestra

La población fue seleccionada de forma dinámica o abierta, tomando como universo 260 pacientes con diagnóstico infección H. pylori (promedio de años previos), con una proporción de la variable bajo estudio de 0.5, un límite de error de 0.1 y un intervalo de confianza de 90%. Se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N p(1-p)}{(N-1)\left(\frac{LE^2}{4}\right) + p(1-p)}$$
$$n = \frac{260 * 0.5(1-0.5)}{(260-1)\left(\frac{0.10^2}{4}\right) + 0.5(1-0.5)}$$
$$n = \frac{260 * 0.25}{(259)(0.0025) + 0.25}$$
$$n = \frac{65}{0.89}$$
$$n = 73$$

Por lo tanto para hacer la investigación se necesita una muestra de al menos 73 pacientes. El muestreo se realizará utilizando Microsoft Excel para la aleatorización y SPS versión 19 para el análisis final.

#### 4.5 Proceso de Selección de la Muestra

Se selecciono a pacientes que se presentaron a la consulta externa de la Unidad de Gastroenterología del departamento de medicina del Hospital Roosevelt, y que contaban con un antígeno en heces para Helicobacter Pylori positivo, realizado en el laboratorio del Hospital Roosevelt.

Se les paso una hoja de consentimiento informado en la que se detallo el estudio de investigación, también se les paso una hoja de recolección de datos, en la cual se indago sobre datos de, sus actividades diarias, lugar de origen y residencia, enfermedades concomitantes y medicamentos que esté tomando, así como también se pregunto sobre los antecedentes en la toma de antibióticos previos por efecto de la erradicación del Helicobacter pylori. Ya con esto se les realizó una

endoscopia superior y se obtuvieron 4 biopsias ( 2 en antro y 2 en la incisura angularis del estómago), la toma de biopsias se efectuó con pinzas esterilizadas mediante la inmersión de glutaraldehído al 2% por 2 horas, al tomar la biopsia se colocaron en 1 tubo de ensayo que contenía un caldo de urea, posterior a esto fueron transportadas al laboratorio de microbiología, Los medios de cultivo fueron llevados por el médico investigador, en un termo a refrigeración ambiente, hacia el laboratorio privado del Dr. Nery Quiñones, que se encuentra en la dirección 10 calle 2-45 z. 14 Clínica las Américas Of. 605. En el laboratorio se realizó el cultivo por medio del método de discos de difusión (Bauer-Kirby), en agar Muller Hinton, colocando discos para Amoxicilina, Claritromicina, Levofloxacina, Tetraciclina, Nitrofurantoina y Fosfocil. Se considero que eran susceptibles a los distintos antibióticos si al medir el halo de susceptibilidad se obtenían los siguientes valores:

- Amoxicilina > 18 mm
- Claritromicina > 18 mm
- Levofloxacina > 19 mm
- Tetraciclina > 19 mm
- Nitrofurantoina > 17 mm
- Fosfomicina > 19 mm

Estos datos fueron obtenidos del fabricante de los discos que fue Benex Limited Shannon County Cleare Ireland

No se evaluó la sensibilidad antibiótica al metronidazol, por dos razones, la primera por qué no se contaba con los discos y la segunda por que esta descrito que la susceptibilidad al metronidazol en pruebas in vitro no tiene un adecuado valor predictivo, ya que esta puede ser dosis dependiente.(26)

A la vez se le realizó una prueba de ureasa rápida y una tinción de giemsa a la muestra. Ver hoja de metodología en anexos

#### 4.6 Unidad de análisis

Se tomo como unidad de análisis los cultivos de Helicobacter Pylori, la presencia de antígeno en heces positivo, la prueba de ureasa, el número de veces que se le

ha diagnosticado la enfermedad, el consumo de medicamentos de forma crónica (AINES, IBP, ATB) y los factores de riesgo (Edad, sexo, estado nutricional, comorbilidades (Cardiopatía isquémica, Diabetes Mellitus, Insuficiencia Renal, Cáncer, ICC, EPOC, ECV).

#### 4.7 Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores 15 años
2. Pacientes no hayan recibido tratamiento
3. Pacientes que hayan recibido 1, 2 o tres tratamientos previos de ATBS
4. Pacientes de ambos géneros
5. Firma de consentimiento informado
6. Debe tener una muestra de antígeno en heces positiva para H. pylori realizada en el laboratorio de medicina nuclear del Hospital Roosevelt

#### 4.8 Criterios de exclusión

1. Toma de IBP, Bloqueadores H-2 15 días previos a la toma de biopsias gástricas
2. Pacientes embarazadas y dando lactancia
3. Pacientes con sangrado gastrointestinal activo
4. Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico
5. Pacientes que durante la endoscopia se encuentre patologías distintas de las producidas por Helicobacter pylori (ejemplo: gastropatía portal)

#### 4.9 Operación de Variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de Medida
Resistencia de H. pylori a antibióticos	Capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico, a través de mutaciones a nivel celular.	Resistencia en base al método de Baur-kirby <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilina &gt; 18 mm</li> <li>• Claritromicina &gt; 18 mm</li> <li>• Levofloxacinina &gt; 19 mm</li> <li>• Tetraciclina &gt; 19 mm</li> <li>• Nitrofurantoina &gt; 17 mm</li> <li>• Fosfomicina &gt; 19 mm</li> </ul>	Cualitativa	Nominal	Si/ No
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo medido en años.	Años presentados por el paciente en el momento de la toma del cultivo	Cuantitativa discreta	Razón	años
Sexo	Diferencia de carácter físico entre femenino y masculino	Genero del paciente que se toma el cultivo	cualitativa	Nominal dicotomica	Femenino y masculino
Peso	Medición antropométrica	Medida tomada en la	Cuantitativa discreta	Razón	Kg

	la masa corporal total actual	consulta de gastro el día de la toma del cultivo			
Talla	Medición antropométrica que mide el tamaño del individuo desde la cabeza hasta los pies, con el paciente de pie.	Medida tomada en la consulta de gastro el día de la toma del cultivo	Cuantitativa a discreta	Razón	Talla de paciente medido en centímetros.
IMC	Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	División entre el peso en Kg y la talla al cuadrado	Cualitativa	nominal	Bajo peso Peso normal Obesidad
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) en este caso particular se buscara solo la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus	se utilizaran los criterios de de HTA del JNC7 Y los valores para diabetes según la ADA	Cualitativa	Nominal	HTA grado I > 140/90 Diabetes Glucosa en ayunas > 126 mg/dl O una glucosa al azar > 200 mg/dl
Toma previa de antibiótico	Consumo por parte del paciente de Amoxicilina Claritromicina Levofloxacina Tetraciclina Fosfomicina Nitrofurantoina	Consumo de los antibióticos descritos al menos 6 meses antes de la toma de los cultivos.	Cualitativa	Nominal	Si/No

Número de veces que ha recibido tratamiento para H. pylori	Es la cantidad de veces que un pte ha recibido tratamiento (antibióticos mas inhibidores de bomba de protones) para la erradicación de la bacteria	Numero de veces (0, 1, 2, 3 o mas) que haya recibido ATBS previo a la toma del cultivo.	Cuantitativa	Razón	0, 1, 2, 3 o más de 3
Salario mínimo de Guatemala	Es la remuneración mínima establecida legalmente para cada periodo laboral, que los empleados deben pagar a sus trabajadores por sus labores	Salario Minio para la población en Guatemala 2,421.75	Cuantitativa	Continua	Si/No
Procedencia	Lugar de donde viene el paciente, que es el lugar donde tiene su residencia, dentro del país	Se utilizaran los departamentos del país de Guatemala.	Cualitativa	Nominal	Departamentos del país de Guatemala
Ocupación	Es el trabajo que desempeña un individuo, para su diario subsistir	Profesión del paciente cuando se toma el cultivo.	Cualitativa	Nominal	Profesiones disponibles en el país de Guatemala
Tabaquismo	es la adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo. Dicha adicción produce enfermedades nocivas para la salud del consumidor	3 o mas cigarrillos en un periodo continuo de 12 meses	Cualitativa	Nominal	Numero de cigarrillos diarios.
Alcoholismo	Enfermedad crónica y	Definición de	Cualitativa	Nominal	Si/No



	habitualmente progresiva producida por la ingesta excesiva de alcohol etílico, en forma de bebidas alcohólicas o como constituyente de otras sustancias.	la OMS Consumo de > 50 g de alcohol en mujeres y > de 70 g en hombres de consumo diario.			
Síntomas Abdominales	la referencia subjetiva que da un enfermo por la percepción o cambio que reconoce como anómalo, o causado por un estado patológico o enfermedad	Presencia de Epigastralgia Pirosis Plenitud Nauseas	Cualitativa	Nominal	Si/No
Virgen a tratamiento	Es aquel paciente que no ha recibido ningún tipo de tratamiento para la erradicación del Helicobacter Pylori.	Se evalúo el numero de tratamientos recibidos para Helicobacter pylori, el dia de toma del cultivo.	Cualitativa	Nominal	Si/No
Conocimiento de riesgo de la infección por H. pylori	Tener noción de las posibles complicaciones que puede tener los pacientes si tiene la presencia de la infección por H. pylori	Conocer sobre el riesgo de Cáncer Ulceras gástricas y duodenales	Cualitativa	Nominal	Si/No
Prueba de ureasa	El método más generalizado por lo práctico, rápido sensible,	Se considera una prueba positiva si a	Cualitativa	Nominal	Si/No

	<p>especifico y poco costoso, (excluyendo la endoscopia), es la determinación de la actividad de ureasa en material de biopsia, en el mismo momento de la endoscopia. Aprovecha la capacidad del Hp para producir ureasa, una de sus principales características, que al hidrolizar la urea presente en la mucosa gástrica, la convierte finalmente en CO<sub>2</sub> y NH<sub>3</sub>; este último alcaliniza el medio y el cambio de pH es detectado por un indicador de color (rojo fenol), que acondicionado al medio, hace virar el amarillo inicial del agar al magenta</p>	<p>los 30 minutos se torna de coloración rosada.</p>			
<p><b>Giemsa</b></p>	<p>Tinción utilizada para la coloración de estructuras histológicas y diferenciación celular</p>	<p>Presencia de los bacilos de Helicabacer pylori, vistos al microscopio por medio de la tinción de Giemsa.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si/No</p>
<p><b>Adherencia antibiótica</b></p>	<p>Se refiere al acto de tomar como esta indicado y por el tiempo que se manda los antibióticos, hasta terminar el tratamiento</p>	<p>Consumo del al menos el 90% de la tabletas prescritas</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si/No</p>

#### 4.10 Procedimiento para la recolección de la información

La población fue seleccionada en la consulta externa de Gastroenterología, para esto los pacientes debían contar con una prueba de antígeno en heces positiva para *Helicobacter Pylori* realizada en el laboratorio de medicina nuclear del Hospital Roosevelt, posterior a esto se les programó una endoscopia. Las endoscopias fueron realizadas en la Unidad de Gastroenterología por el médico investigador de la Maestría en Gastroenterología y supervisadas por Gastroenterólogos con entrenamiento en endoscopia diagnóstica y terapéutica con un endoscopio marca Olympus.

Después de la endoscopia se recolectó la información demográfica (incluido el número de teléfono), características de la presentación clínica (incluidas las comorbilidades, factores de riesgo).

Los cultivos de *Helicobacter Pylori* fueron trasladados por medio del médico investigador en un termo a temperatura ambiente al laboratorio privado del Dr. Nery Quiñones que se encuentre en la dirección antes descrita, se utilizó para analizar la resistencia antibiótica el método de discos de difusión (Bauer-Kirby) ahí mismo en el laboratorio se utilizó una prueba rápida de ureasa así como una tinción de giemsa y se correlacionaron los resultados de las tres pruebas. Al tener los resultados del cultivo se citó nuevamente al paciente para discutir y tomar acciones sobre los mismos.

#### 4.11 Instrumentos de la investigación

1. Los principales instrumentos son:
2. Hoja de recolección de datos
3. Endoscopio de marca Olympus
4. Pinzas para la recolección de la biopsia gástrica
5. Medios de cultivo con caldo de thioglicolato
6. 160 viales de prueba de ureasa
7. 160 marcadores para el antígeno en heces de *Helicobacter Pylori*
8. Incubadora
9. 160 agares tipo Columbia Agar Base (oxid) con 5% de sangre de caballo

## 10. Discos de antibióticos

### 4.12 Análisis Estadístico

La variable principal analizada fue el cultivo y resistencia a los distintos antibióticos para *Helicobacter Pylori*. Las variables se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Se utilizó la prueba de Chi cuadrado o Test exacto de Fisher para variables cualitativas y la prueba t de Student para variables cuantitativas. Se considerará significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se presentan los resultados en forma de odds ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Todos estos datos fueron introducidos una vez al mes en una base de datos en Excel para su posterior análisis utilizando SPS versión 19

### 4.13 Recursos humanos y Materiales

Humanos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Médico investigador</li><li>• Gastroenterólogos profesores</li><li>• Médico revisor</li><li>• Microbiólogo</li></ul>
Materiales
<ul style="list-style-type: none"><li>• Papel bond tamaño carta</li><li>• Lapiceros</li><li>• Lápiz</li><li>• Folder</li><li>• Computadora</li><li>• Impresora</li><li>• Fotocopias</li><li>• Internet</li><li>• Tinta</li><li>• Medios de cultivo</li><li>• Endoscopio</li><li>• Pinzas para toma de biopsias gástricas</li></ul>

## V. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 92 pacientes de los que cuales el 87% eran mujeres, se dividió en dos grupos 35 de estos pacientes no habían tomado nunca tratamiento para *Helicobacter pylori*, y 57 pacientes ya tenían al menos un tratamiento previo. No existían una diferencia entre los dos grupos presentados, solo se observaba en la edad, en donde se pudo observar que el grupo sin tratamiento previo tendían a ser más jóvenes los pacientes. También se observo diferencia en la ocupación de los pacientes, observando que existían mayor numero de amas de casa en el grupo de pacientes con al menos un tratamiento previo. Como se puede observar en la tabla 1.

**Tabla 1 Características demográficas de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* de la Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt, Enero a Octubre 2013**

	Sint tratamiento previo (n=35)	Con tratamiento previo (n=57)	p
<b>Edad x(<math>\sigma</math>)*</b>	38 (+/-14.53)	51 (+/-12.7)	0.0001
<b>Sexo F n(%)**</b>	29 (36.2)	51 (63.7)	0.272
<b>IMC x(<math>\sigma</math>)*</b>	25.3(+/-3.77)	25.2(+/-3.44)	0.91
<b>Comorbilidades</b>			
<b>HTA (%)</b>	4 (5)	20 (22)	0.14
<b>DM (%)</b>	2 (3)	16 (18)	0.13
<b>Hábitos</b>			
<b>Tabaquismo (%)</b>	2 (3)	1 (2)	0.33
<b>Alcohol (%)</b>	2 (3)	3 (4)	0.14
<b>Sintomatología</b>			
<b>Epigastralgia n (%)</b>	26 (34.2)	50 (65.8)	0.099
<b>Pirosis n (%)</b>	20 (35.7)	36 (64)	0.566
<b>Nausea n (%)</b>	14(48)	15 (51.7)	0.17
<b>Plenitud post prandial n (%)</b>	18 (37.5)	30 (62.5)	0.911
<b>Ocupación laboral</b>			
<b>Ama de Casa n (%)</b>	12(25.5)	35(74.5)	0.012

Fuente: Hoja de recolección de datos

Se observó que el antibiótico que presentaba mayor resistencia fue la Claritromicina con un 46.7%, le sigue la Amoxicilina con un 27.2%, no fue posible evaluar la resistencia in vitro a la Metronidazol, por que el laboratorio no contaba con los discos de antibióticos para valorar esta resistencia. (tabla 2)

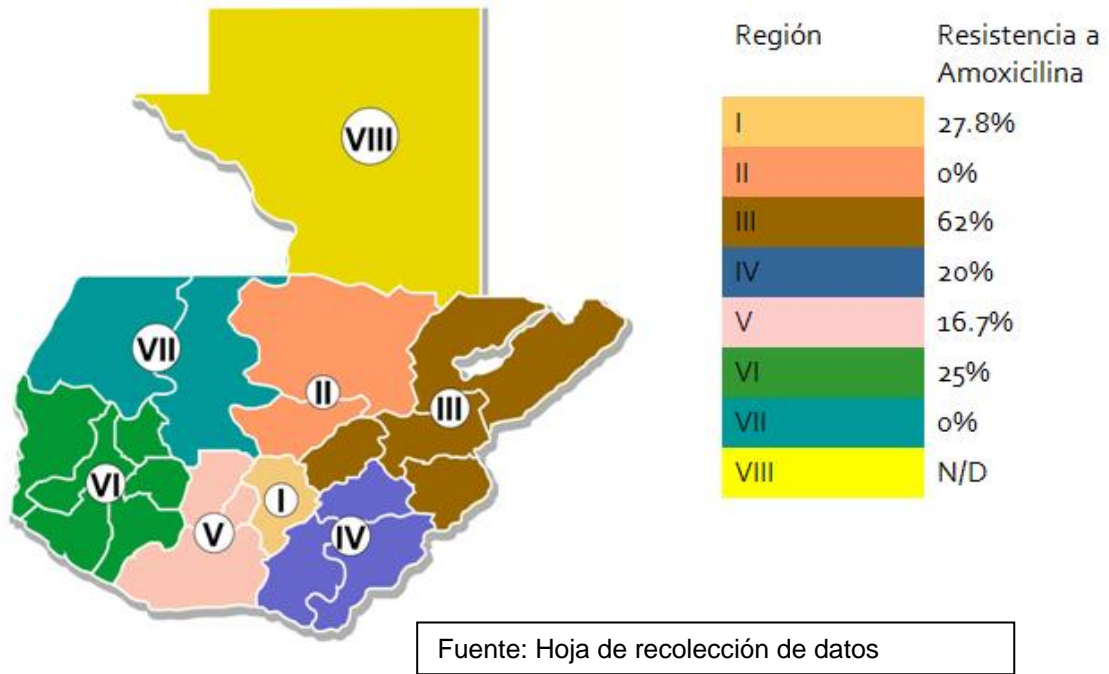
**Tabla 2. Tasas de resistencia antibiótica in vitro de los pacientes de la Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt, Enero a Octubre 2013**

Antibiótico	Tasa de resistencia
Amoxicilina	27.2%
Claritromicina	46.7%
Levofloxacina	10.9%
Tetraciclina	16.3%
Nitrofurantoina	21.7%
Fosfomicina	23.9%

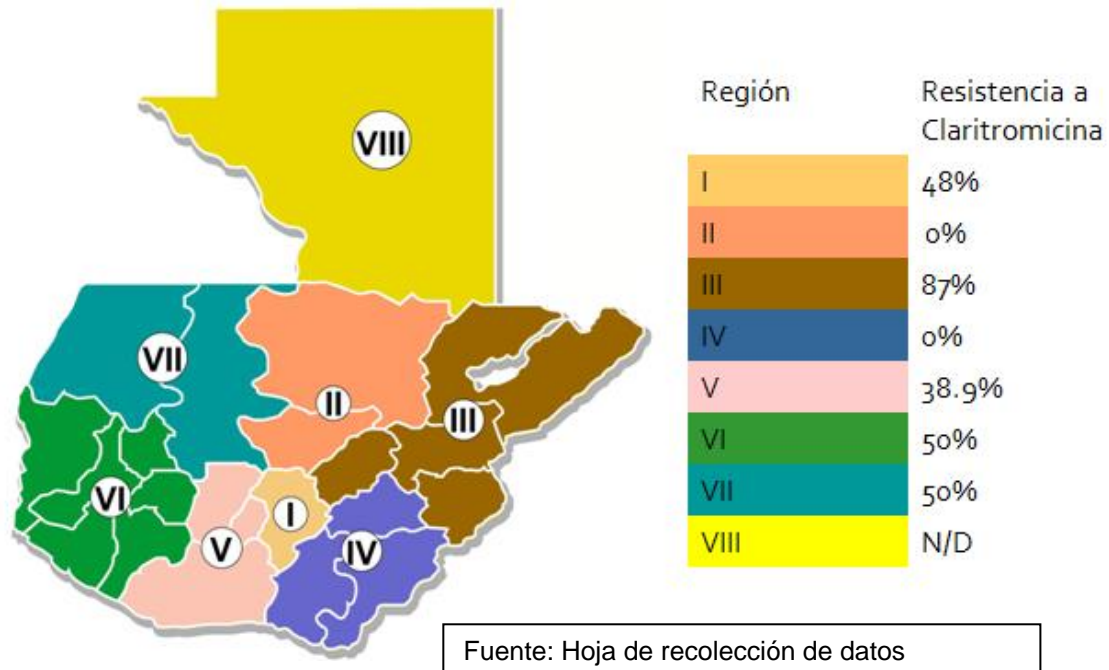
Fuente: Hoja de recolección de datos

Se determinó la distribución geográfica que presentaba la resistencia antibiótica de la Claritromicina y la Amoxicilina, debido a que estos fueron los que presentaron mayor porcentaje, encontrando mayor resistencia en la región metropolitana y en las regiones de Izabal, Chiquimula, Zacapa y el Progreso, tanto para Claritromicina como para Amoxicilina, como se muestra en las figuras 1 y 2.

**Fig 1. Distribución geográfica de resistencia a Amoxicilina de los pacientes evaluados en Gastroenterología del Hospital Roosevelt, Enero a Octubre 2013**



**Fig 2. Distribución geográfica de resistencia a Claritromicina de los pacientes evaluados en Gastroenterología del Hospital Roosevelt, Enero a Octubre 2013**



Se obtuvieron las tasas de resistencia individuales para cada antibiótico en base a si eran pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo, encontrando diferencias estadísticamente significativas en Amoxicilina y Claritromicina. Encontrando 20% y 80% de resistencia para Amoxicilina, en el caso de la Claritromicina existían un 18% y un 81%, esto para la toma de cualquier antibiótico previo. (tabla 3)

**Tabla 3 Resistencia antibiótica in vitro en pacientes sin tratamiento previo vs con tratamiento previo**

Antibiótico	Sin tratamiento previo	Con tratamiento previo	OR	IC 95%	p
Amoxicilina	5 (20%)	20 (80%)	3.24	1.08 – 9.66	0.024
Claritromicina	8 (18%)	35 (81%)	5.36	2.07 – 13.91	0.0001
Levofloxacina	1 (10%)	9 (90%)	6.37	0.77 – 52.6	0.05
Tetraciclina	4 (26%)	11 (73%)	1.85	0.54 – 6.35	0.24
Nitrofurantoína	7 (35%)	13 (65%)	1.18	0.42 – 3.23	0.482
Fosfomicina	2 (9%)	20 (90%)	8.9	1.93- 41.08	0.001

Fuente: Hoja de recolección de datos

Se determino los factores de riesgo para desarrollar resistencia antibiótica, encontrando que los factores de riesgo significativos para influir en la resistencia eran la toma de 2 o mas tratamientos previos (OR: 4.29) y el tomar múltiples antibióticos (Amoxicilina, Claritromicina, Levofloxacina y Tetraciclina) con un OR: 1.73

En este estudio no se evidencio que él no completar un tratamiento previo o tener un ingreso por debajo del salario mínimo fuera un factor de riesgo. (Tablas 4)



**Tabla 4 Factores de riesgo asociados a resistencia antibiótica in vitro de los pacientes con infección por Helicobacter pylori de la Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt, Enero a Octubre 2013**

Factores de Riesgo	Sensible	Resistente	OR	IC 95%	P
HTA + DM	10 (28.6%)	25 (71.4%)	1.35	0.98-1.87	0.058
DM	5 (27.8%)	13 (72.2%)	1.27	0.89-1.80	0.176
HTA	6(25%)	18(75%)	1.37	1.0-1.89	0.062
No completar tratamiento previo	2(25%)	6(75%)	1.28	0.82-1.99	0.301
Ingreso inferior al salario mínimo	13(38.2%)	21(61.8%)	1.05	0.74-1.48	0.471
2 o más tx previos	15(26%)	41(73%)	4.29	1.75-10.49	0.001
<b>Antibióticos utilizados previamente</b>					
Amoxicilina+ Levofloxacina+ Claritromicina+ Tetraciclina	19(30.6%)	43(69.4%)	1.73	1.08-2.77	0.007
Amoxicilina+ Levofloxacina	5(27.8%)	13(72.2%)	1.27	0.89-1.80	0.176
Amoxicilina+ Claritromicina	16(33.3%)	32(66.7%)	1.27	0.90-1.80	0.116
Tetraciclina	3(75%)	1(25%)	0.40	0.074-2.24	0.177
Levofloxacina	6(35.3%)	11(64.7%)	1.10	0.74-1.64	0.431
Claritromicina	16(34.8%)	30(65.2%)	1.20	0.85-1.68	0.198
Amoxicilina	6(30%)	14(70%)	1.22	0.86-1.74	0.215

Debido a que la mayor resistencia encontrada fue a Amoxicilina y Claritromicina se quiso valorar si la toma previa de estos antibióticos solos, eran suficiente factor de riesgo para el desarrollo de resistencia sobre los mismos antibióticos, evidenciando que en efecto existe una tendencia para desarrollar resistencia a estos antibióticos con OR: 2.66 y 2.15 respectivamente (tabla 5)

**Tabla 5 Resistencia antibiótica en los cultivos de Helicobacter Pylori in vitro en base a la toma previa individual de cada antibiótico**

Toma previa de antibiótico	Resultado del cultivo según antibiótico tomado previamente		OR	IC 95%	p
	Sensible	Resistente			
Clarithromicina	19 (41.3%)	27 (58.7%)	2.66	1.14 - 6.19	0.22
Amoxicilina	12 (60%)	8 (40%)	2.15	0.75 - 6.14	0.145

Fuente: Hoja de recolección de datos

Se determinó que el 54.3% de los pacientes que tienen Helicobacter pylori, piensan que padecerán de cáncer gástrico, si no se les erradica la bacteria (Tabla 6)

**Tabla 6. Pacientes que creen que el Helicobacter pylori les producirá cáncer gástrico**

	Masculino	Femenino	Total
Si	7	43	50 (54.3%)
No	5	37	42 (45.7%)

Fuente: Hoja de recolección de datos

## VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los pacientes con infección producida por *Helicobacter pylori* en la Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt, en pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo. En relación a sexo, IMC y sintomatología presentada por los pacientes no encontramos diferencia estadísticamente significativa. Encontramos diferencia únicamente en la edad y en la ocupación que tenían los pacientes, resultando más jóvenes los pacientes sin tratamiento previo, lo que podría explicarse por que estos pacientes no han estado expuestos a tantos antibióticos por la edad de presentación, a más edad más exposición antibiótica. También encontramos diferencia en la ocupación siendo más las amas de casa en el grupo de con tratamiento previo, y aunque esta ocupación solo refleja el tipo de paciente que consulta más a las consultas externas de los hospitales públicos, es más probable encontrar amas de casa si los pacientes tenían más edad. Hay que recalcar que el 74% de la muestra eran mujeres y esto podría producir un sesgo en la ocupación que demostró el estudio.

En la tabla 2 se muestran las resistencias antibióticas de forma global obtenidas de todos los participantes del estudio, encontrando que la Claritromicina presento la mayor resistencia con el 46.7%, le sigue la Amoxicilina con un 27.2%, y la menor resistencia la presento la Levofloxacin con un 10.9%. Estos datos encontrados son similares a los encontrados a nivel internacional en los que la mayor resistencia antibiótica se encuentra a la claritromicina y a la amoxicilina. No se evaluó la resistencia a el metronidazol, por que no se contaba con los discos de sensibilidad para el mismo y porque se ha visto en distintos estudios que no es recomendable medir la resistencia al metronidazol, ya que la reportada es solo in vitro y esta resistencia puede ser dosis dependiente.

En la figura 1 se muestra la distribución geográfica de la resistencia presentada a la Amoxicilina encontrando mayor resistencia en la región metropolitana con un 27.8% así como en lugares como Izabal, Zacapa, Chiquimula y el Progreso con una resistencia en conjunto del 62%. En la figura 2 se muestra la distribución

geográfica de la resistencia presentada a la Claritromicina encontrando una resistencia del 48% en la región metropolitana y resistencias en Izabal, Zacapa, Progreso y Chiquimula de hasta un 87% en conjunto, aquí encontramos lugares como Quiche, Huehuetenango, San Marcos, Retalhuleu, Suchitepequez con resistencias en conjunto de hasta un 50%. Es importante mencionar que estos resultados están influenciados por que la mayor parte de la población que se presento a la consulta externa provenían de la región metropolitana, y no habían suficientes casos para hacer una muestra significativa de pacientes que provinieran de los departamentos, lo cual podría haber elevado los porcentajes encontrados en estas distribuciones geográficas.

En la tabla 3 se muestran las resistencias antibióticas presentadas en pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo, encontrando datos interesantes ya que se pudo observar que existía más riesgo de presentar resistencia a la amoxicilina (OR: 3.24), a la claritromicina (OR: 5.36), y a la fosfomicina (OR:8.9) si los pacientes ya tenían algún tipo de tratamiento antibiótico previo y esto era estadísticamente significativo. Existía una tendencia a presentar resistencia a la levofloxacina (OR: 6.37) pero esto no fue estadísticamente significativo. Como hallazgo importante aunque la resistencia global a claritromicina oscilaba por el 47%, se observo que la resistencia a este antibiótico sin tratamiento previo era de solo el 18%, lo que según recomendaciones internacionales todavía seria una opción adecuada para ser utilizado como tratamiento de primera línea, no así si el paciente ya ha tenido tratamiento previo ya que la resistencia se elevaba a casi un 81%. Se observó que existía también riesgo de presentar resistencia al tratamiento previo con fosfomicina (OR: 8.9) de forma significativa, lo que podría explicarse por el alto uso de este antibiótico en otras enfermedades más comunes como las infecciones del tracto urinario.

La tabla 4, nos muestra los factores de riesgo relacionados con la resistencia in vitro presentada por los pacientes, pudimos observar que en este estudio tener una comorbilidad asociada, no era un factor de riesgo para presentar resistencia, tampoco se observó en este estudio que él no completar los esquemas de tratamiento previo y tener un ingreso inferior al salario mínimo fueran un riesgo

para presentar resistencia antibiótica. Cuando se evaluó la toma de 2 o más tratamientos previos, se encontró que este si era un factor de riesgo para presentar resistencia (OR: 4.29), la toma previa de múltiples antibióticos o combinaciones de los mismos también fue un factor de riesgo (OR: 1.73) ambos datos fueron estadísticamente significativos. Sin embargo no encontramos que la toma de 2 combinaciones o de un solo antibiótico fuera suficientes para producir resistencia antibiótica de forma global, aunque existía una tendencia ninguna de estos fue estadísticamente significativo.

La tabla 5 evaluó si el haber tomado previamente solo claritromicina o solo amoxicilina fueran un factor de riesgo para presentar resistencia antibiótica sobre el mismo antibiótico evaluado, encontrando que aunque si existe una tendencia a que esto ocurra con OR de 2.66 y 2.15 respectivamente, ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo, lo que podría estar explicado por el tamaño de la muestra, ya que en múltiples estudios internacionales con un mayor número de participantes se ha encontrado que este si es un factor de riesgo.

Se intentó valorar, si los pacientes que presentaba *Helicobacter pylori*, tenían algún concepto sobre las consecuencia de la enfermedad y encontramos que al menos el 54.3% de la población evaluada cree que esta enfermedad les causara cáncer gástrico. Lo que solo refleja la poca información que se le ofrece a los pacientes sobre las complicaciones de la infección por *Helicobacter pylori*.

Se intentó evaluar la sensibilidad de las pruebas completarias para diagnosticar la presencia de *Helicobacter pylori*, y encontramos comparadas con el Gold estándar que es el cultivo la prueba de ureasa tiene una sensibilidad del 76% y la de giemsa de hasta un 97%, esto se explica porque existen pacientes que se encuentran tomando inhibidor de bomba de protones en el momento que se les realizan las pruebas, lo que hace que estas tengan falsos negativos.

## 6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Tomar dos tratamientos previos o múltiples drogas tiene un OR de 4.29 para desarrollar resistencia, la presentación clínica y las comorbilidades estudiadas, hipertensión y diabetes, no son un factor de riesgo.
- 6.1.2 La resistencia antibiótico in vitro presentada en los pacientes con *Helicobacter pylori* es mayor para la Claritromicina con un 46.7% en comparación con el resto de antibióticos
- 6.1.3 Los pacientes sin tratamiento previo presenta en general menor resistencia antibiótica con un 20% para Amoxicilina, 18% Claritromicina y 10% levofloxacina comparado con 80% para Amoxicilina, 81% para claritromicina y 90% para Levofloxacina para paciente que ya habían consumido algún tratamiento antibiótico previo.
- 6.1.4 En este estudio la adherencia antibiótica previa y la presencia de hipertensión y diabetes no están asociado a la resistencia antibiótica
- 6.1.5 En este estudio se demostró que la claritromicina con un 18% de resistencia puede utilizarse como tratamiento de primera línea en pacientes vírgenes

## **6.2 RECOMENDACIONES**

- 6.2.1 Se debe continuar el estudio para obtener una muestra más significativa del grupo poblacional que consulta en el Hospital Roosevelt.
  
- 6.2.2 Este estudio demuestra que para nuestra población sin tratamiento previo a *Helicobacter pylori* aun podemos seguir recomendado el utilizar el esquema de primera línea con claritromicina

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Feldman Sleisenger and Fordtran´s. Gastrointestinal and liver Disease. Helicobacter pylori. Capítulo 50. novena edición 2010.
2. Guadalupe Ayala et al. Resistance to Antibiotics and Characterization of Helicobacter pylori Strains Isolated form Antrum and Body from Adults in Mexico. Microbial Drug Resistance, volumen XX, Numero XX, 2011.
3. Boyanova L. Geographic map and evolution of primary Helicobacter pylori resistance to antibacterial agents. Expert review of anti-infective therapy. Jan 2010. Sofia, Bulgaria.
4. Castro-Fernández y J. Vargas- Romero. Infection with Helicobacter pylori. Prevalence, research and impacto of antibiotic resistance. Revista Española de enfermedades Digestivas. 2009.
5. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones\_in Helicobacter pylori strains from patients living in Belgium. Helicobacter 2006; 11: 441-5.
6. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth\_informational supplement M100-S19. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, Pennsylvania,\_USA, January 2009; 29: 91.
7. Glupczynski Y, Broutet N, Cantagrel A, Andersen LP, Alarcon T, Lopez Brea M, et al. Comparison of the E\_test and agar dilution method for antimicrobial suceptibility testing of Helicobacter pylori. Eur J Clin Microbiol\_Infect Dis 2002; 21: 549-52.
8. Vega AE, Alarcon T, Domingo D, Lopez-Brea M. Detection of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori\_in frozen gastric biopsies from pediatric patients by a commercially available fluorescent in situ hybridization.\_Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59(4): 421-3.
9. David Graham. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut.bmj.com JUN 2010.



10. Chao-Hung Kuo et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. February 2009.
11. Chung JW et al. Ten-day sequential versus triple therapy for *H. pylori* eradication: A prospective, open-label, randomized trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012 Jul 31
12. Wu W, Yang Y. et al. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterology Res Pract*. 2012. Epub 2012 Jul 5
13. Kuo CH. Et al. The Optimal First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* infection in Year 2012. *Gastroenterology Res Pract*. 2012.
14. Fiorini G. et al. Newer agents for *Helicobacter pylori* eradication. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5: 109-12.
15. C. Y. Tay. et al. *Helicobacter pylori* eradication in western Australia using novel quadruple therapy combinations. *Alimet Pharmacol Ther* 2012; 36: 1076-1083.
16. P. Patrick Basu. et al. A randomized Study Comparing Levofloxacin, Omeprazole, Nitazoxanide, and Doxycycline versus Triple Therapy for the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1970-1975
17. Guerrits MM, van Vliet A, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:1-10.
18. Barahona-Garrido J, Quiñonez NF. Et al. Fosfomycin-containing second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2013 May; 108 (5) 858-9
19. Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2229-33.

20. Wu H, Shi XD, Wang HT, Liu JX. Resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole, tetracycline and amoxicillin. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:121-3.
21. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter.* 2006;11:441-5.
22. Glocker E, Stueger H, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):346-9.
23. Glocker E, Berning M, Gerrits MM, Kusters JG, Kist M. Real-time PCR screening for 16S rRNA mutations associated with resistance to tetracycline in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3166-70.
24. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG, El Zaatari FAK, Osato MS et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:459-61.
25. Okamoto T, Yoshiyama H, Nakazawa T, Park ID, Chang MW, Yanai H et al. A change in PBP1 is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 849-56.
26. P Malfertheiner et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-781

## VIII. ANEXOS

### Anexo 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Procedencia: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: M o F

Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

Síntomas de presentación	Si	No
Epigastralgia		
Pirosis		
Plenitud		
Nausea		
Otros		

Toma previa de antibióticos	Si	No
Amoxicilina		
Claritromicina		
Levofloxacin		
Nitrofurantoina		
Fosfomicina		
Tetraciclina		
Otros		

Comorbilidades	Si	No
HTA		
DM		
Sobrepeso		
Obesidad		
Otros		

Número de veces que recibe tratamiento	Si	No
Primera vez		
2 veces		
3 veces		
4 veces		
Otros		

Hábitos	Si	No
Tabaquismo		
Alcoholismo		
Otros		

Completo usted todos los días de toma de ATB en sus infecciones previas	Si	No

Si la respuesta es no, porque?		

Conocimiento	Si	No
Conoce el riesgo de padecer de infección por H. Pylori		
Si la respuesta es si, cual conoce		

Salario mínimo	Marque con una x
< 2,421.75 Q	
>2,421.75 Q	

Cultivo	Resistencia	Suseptibilidad
Amoxicilina		
Claritromicina		
Levofloxacina		
Tetraciclina		
Nitrofurantoina		
Fosfomicina		

Pruebas complementarias	Positiva	Negativa
Prueba de Ureasa rápida		
Tinción de Giemsa		

## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El Autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **“FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO EN LA INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI”** para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.