



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

"RESISTENCIA BACTERIANA SECUNDARIA DE CEPAS DE *HELICOBACTER PYLORI* EN UN
CENTRO DE REFERENCIA"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DR. HUMBERTO PAREDES MARTÍNEZ DE ARREDONDO

TUTOR DE TESIS:

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“RESISTENCIA BACTERIANA SECUNDARIA DE CEPAS DE *HELICOBACTER PYLORI* EN UN
CENTRO DE REFERENCIA”

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Profesor titular del curso de Gastroenterología

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe del departamento de Gastroenterología

Tutor de Tesis

CONTENIDO

1. Introducción	4
2. Justificación	5
3. Objetivos	6
4. Metodología	6
5. Análisis estadístico	8
6. Resultados	8
7. Discusión	9
8. Conclusión	10
9. Bibliografía	11
10. Anexos	14

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*Hp*) es una bacteria espiral, gram negativa, multiflagelada.(1) Infecta la mucosa gástrica, produciendo un estado inflamatorio crónico que causa gastritis crónica, úlcera péptica y; lesiones premalignas como gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia. La International Agency for Research on Cancer considera desde 1994, a *Hp* como un carcinógeno tipo 1, y es la principal causa de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y linfoma gástrico de células del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). (2,3) Por otro lado, la erradicación de *Hp* ha demostrado producir la regresión del linfoma MALT en fases tempranas, disminuir la recurrencia de úlcera péptica, disminuir el riesgo de cáncer gástrico en población abierta y de cáncer metacrónico posterior a la resección endoscópica. (4-9)

La infección por *Hp* es frecuente y se estima que afecta a más de 4.4 millones de personas en el mundo, con una prevalencia global mayor al 50%. Aunque existen variaciones geográficas importantes, se ha reportado una tendencia hacia la baja a nivel mundial, principalmente en países desarrollados.(10) En México la encuesta de seroprevalencia de 1988, que incluyó 11,605 individuos, reportó una prevalencia general de 66%, y de más de 80% en mayores de 25 años.(11) Un estudio realizado en 1999 por el mismo grupo, apoya que la prevalencia de *Hp* en población mexicana está disminuyendo en 10 a 15% por cada grupo de edad.(12-13) Sin embargo, no hay estudios adicionales que lo confirmen.

RESISTENCIA BACTERIANA

En 2017 la Organización Mundial de la Salud incluyó a *Hp* en la lista de bacterias resistentes con alta prioridad para la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, por sus efectos deletéreos a la salud.(14) A nivel mundial hay un incremento constante en la resistencia bacteriana y una disminución en la efectividad de la terapia triple como esquema de primera línea.(15,16) La resistencia antimicrobiana, en especial a claritromicina y en menor medida a metronidazol, es el predictor más importante y consistente del fracaso de los esquemas de tratamiento empírico. (16-18) El IV Consenso Mexicano sobre *Hp* publicado en 2017, recomienda realizar análisis de susceptibilidad mediante cultivo o métodos moleculares después de la primera falla al tratamiento. (19) Esto contrasta con recomendaciones previas y otras guías internacionales que, sólo recomiendan el cultivo después de dos fallas al tratamiento, y lo consideran como una técnica poco disponible en la práctica clínica (20-22)

Se ha establecido que en zonas con poco acceso a estudios microbiológicos de susceptibilidad antimicrobiana, el conocimiento de la epidemiología de la resistencia es la piedra angular para guiar la terapia empírica de primera línea y de rescate. De esta manera los datos sobre la resistencia local permiten predecir el resultado de la terapia empírica, en ausencia de cultivos.(16) Un estudio multicéntrico europeo que incluyó 2204 pacientes reportó que la resistencia a claritromicina prácticamente se duplicó (9.8%vs 17.5%) entre 1998 y 2009; además de una prevalencia de aislamientos resistentes de hasta 36% en países como Austria (15). Aunque existe menos evidencia, también se ha incrementado la resistencia a quinolonas como

levofloxacin y moxifloxacin.(16) En México se ha descrito resistencia a claritromicina tan alta como 24% (23,24). Una revisión sistemática reportó la prevalencia de cepas de *Hp* resistentes a claritromicina 13% (IC: 7-24%), metronidazol 60% (IC:47-72), resistencia dual a claritromicina y metronidazol 13% (IC:6-21), amoxicilina 4% (IC:0-13), tetraciclinas 2% (IC: 0-9). (25) Recientemente, el IV Consenso Mexicano sobre *Hp* ha recomendado no utilizar más la terapia triple como primera línea en ausencia de un estudio de susceptibilidad. (19) A pesar de esto, la resistencia antimicrobiana de cepas de *Hp* tiene variabilidad importante dependiendo del medio socio-económico, la región del país, el contexto clínico de uso previo de antibióticos y el método para determinar la susceptibilidad (23-30)

La resistencia bacteriana secundaria, definida como la que se desarrolla después de la exposición a los antibióticos es un problema cada vez más importante. Se ha demostrado que el uso previo de claritromicina, metronidazol y quinolonas aumenta significativamente la resistencia bacteriana secundaria a estos antibióticos. Un estudio con 1042 pacientes en Israel reportó resistencia secundaria a claritromicina de 57.2%, metronidazol 64.4%, resistencia dual a claritromicina y metronidazol de 39.9%.(31) Un estudio italiano de casos y controles comparó la prevalencia de aislamientos resistentes entre pacientes experimentados a tratamiento de erradicación y vírgenes a tratamiento. Demostró un incremento de 27 a 41.3% a metronidazol, 18 vs 45.8% a claritromicina y de 3 vs 14.6%, todos con diferencia significativa. La resistencia secundaria a tetraciclinas y amoxicilina fue mínima, de 0 vs 2% y de 0 respectivamente, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas. (32) Un estudio realizado en China con 374 aislamientos confirmó que existen altas tasas de resistencia secundaria a quinolonas, claritromicina y metronidazol (33). La resistencia a tetraciclina fue de 1.2% y a amoxicilina de 0.3% (un paciente por antibiótico). Este perfil bajo de resistencia primaria y secundaria aunado a una escasa inducción de resistencia secundaria hace de tetraciclinas y amoxicilina opciones atractivas para el tratamiento de *Hp*.

Actualmente existen pocos estudios recientes sobre resistencia bacteriana en México, y están basados en la experiencia local de diferentes centros de referencia regionales que, no necesariamente representan la epidemiología nacional. No hay estudios publicados a la fecha sobre resistencia bacteriana secundaria. Los datos sobre resistencia a tetracilinas y amoxicilina son escasos. Además se desconoce la resistencia a quinolonas, que forman parte de uno de los esquemas de rescate más utilizados en México. Por todo esto, se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, observacional con el objetivo de determinar el perfil de resistencia secundaria en aislamientos de *Hp* en un centro de referencia de tercer nivel.

JUSTIFICACIÓN

La infección por *Hp* es muy frecuente en México y conlleva complicaciones importantes como úlcera péptica, lesiones premalignas y cáncer gástrico. El tratamiento de erradicación ha demostrado ser efectivo para la prevención de

úlceras pépticas, cáncer gástrico y resolución del MALT. El principal predictor de falla al tratamiento de erradicación es la resistencia antimicrobiana. En México existen pocos estudios recientes que exploren el estado actual de la resistencia. El presente estudio busca determinar el perfil de resistencia secundaria de cepas de *Hp* lo cual permitirá diseñar esquemas de tratamiento más efectivos dirigidos a la epidemiología local, además de reducir el porcentaje de fallas y la inducción de resistencia bacteriana.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Determinar el perfil de resistencia secundaria en aislamientos de *Hp* en un centro de referencia

Objetivos específicos:

- Describir los esquemas de primera línea y de rescate para el tratamiento de la infección por *Hp*
- Describir los esquemas de tratamiento dirigido por el análisis de susceptibilidad

4. METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio:

Descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, observacional

Lugar:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Institución de salud de tercer nivel de atención, localizada en la Ciudad de México.

Población:

Todos los pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con infección por *Hp* mediante biopsia o prueba de urea marcada en aliento, que presentaron al menos un cultivo positivo para *Hp*, en el período comprendido entre Enero 2010 y Abril de 2018.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de infección por *Hp* mediante biopsia gástrica por panendoscopia con hallazgos histopatológicos compatibles o por prueba de urea marcada en aliento; con al menos un cultivo positivo
- Todos los pacientes habían recibido al menos un esquema de tratamiento de erradicación para *Hp*

Criterios de exclusión:

- Pacientes con resultados de cultivo o susceptibilidad antimicrobiana incompletos
- Pacientes en los que no pudiera comprobarse haber recibido al menos un tratamiento de erradicación previo a la toma de cultivo

Método de cultivo y análisis de susceptibilidad

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes consecutivos que fueron enviados para cultivo y susceptibilidad, que resultaron positivos. El envío de los pacientes para realizar toma de biopsia por panendoscopia y cultivo fue por decisión del médico tratante. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado previo a la panendoscopia y toma de biopsias. Se realizó cultivo de las biopsias gástricas tomadas por panendoscopia en medios selectivos y no selectivos. La susceptibilidad antimicrobiana se realizó mediante la prueba E-test. En todos los aislamientos se determinó la susceptibilidad a claritromicina, tetraciclina, moxifloxacino de forma inicial. Posteriormente, empezó a realizarse con amoxicilina y más adelante con metronidazol; por lo que existió variabilidad en la medición de la susceptibilidad de los aislamientos a través de los diferentes años incluidos en el estudio

La susceptibilidad y resistencia antimicrobiana se definió por la concentración media inhibitoria (MIC) y puntos de corte de acuerdo al European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (34). Se definió como resistente MIC >0,125 mg/L para amoxicilina, >8 mg/L para metronidazol, >0,5 mg/L para claritromicina y >1 mg/L para tetraciclina y levofloxacina. De acuerdo a los puntos de corte de EUCAST se definió la resistencia intermedia a claritromicina como MIC >0.25-0.5 mg/L.

Esquemas Tratamiento de *Hp*

Se definieron de acuerdo a las Guías de la AGA y el IV Consenso Mexicano (19,22)

Tratamiento de primera línea: Primer tratamiento empírico que se administró a los pacientes

Tratamiento de rescate: Segundo tratamiento empírico que se administró a los pacientes

Tratamiento dirigido: Primer tratamiento elegido por el médico tratante dirigido por el análisis de susceptibilidad un aislamiento de *Hp* mediante cultivo

Terapia triple: Combinación de claritromicina, amoxicilina e IBP

Terapia cuádruple con bismuto: Combinación de tetraciclina, metronidazol, IBP y bismuto. Se consideró subsalicilato de bismuto por ser el más disponible en México.

Terapia basada en quinolonas: Combinación de una quinolona (habitualmente

levofloxacino), amoxicilina e IBP

Terapia concomitante: Combinación de claritromicina, amoxicilina, metronidazol e IBP

Terapia secuencial: Amoxicilina e IBP por 5-7 días, seguido por claritromicina, metronidazol e IBP por 5-7 días.

Recolección de datos:

De todos los pacientes incluidos para el estudio, se recolectaron datos demográficos, clínicos, de laboratorio, historia de tratamientos de erradicación recibidos, hallazgos endoscópicos y de histopatología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva. Los resultados se describieron mediante frecuencias relativas y de tendencia central. Para las de variables continuas de distribución normal mostradas como medias y desviación estándar (DE) y la de variables continuas con distribución anormal mostrada como medianas y rango intercuartilar (RIQ). Las variables categóricas se presentan como frecuencias (porcentajes).

Se utilizó el programa SPSS versión 20 para Windows para el análisis de los datos

6. RESULTADOS

Se analizaron 49 cultivos positivos, de 44 pacientes diferentes, 5 de ellos con 2 cultivos positivos. La tasa de aislamiento fue 70% (rango 49/70). La media de edad al diagnóstico de la infección por *Hp* fue de 50.5 años (rango 19-71). Hubo predominio del sexo femenino 81.8%. La indicación de tratamiento más frecuente fue dispepsia. El tiempo de seguimiento promedio fue de 75.6 meses (rango 15-107) La tabla 1 se resume los datos generales de los patients

La media de tratamientos previos al cultivo fue de 2.6 por paciente (rango 1-6). En todos los pacientes se realizó panendoscopia con toma de biopsia para cultivo. De 41(93.2%) pacientes con reporte de panendoscopia disponible los hallazgos más frecuentes fueron estudio normal en 29.2% y gastropatía nodular en 24.4% (Fig. 1) En 36 (81.8%) pacientes con al menos una biopsia para resultado histopatológico, los hallazgos más frecuentes fueron gastritis crónica folicular 72.2% y metaplasia intestinal completa 16.7% (Fig. 2)

La prevalencia de aislamientos resistentes a claritromicina fue de 79.6% (39/49), 4.1% presentó susceptibilidad intermedia. Resistencia a moxifloxacino de 79.6% (39/49), a metronidazol 100% (6/6), amoxicilina (4/19), tetraciclina 2%. (1/49) (Fig.

3) El 100% de las cepas resistentes a metronidazol presentaron resistencia dual a Claritromicina (6/6).

Los esquemas antimicrobianos de primera línea más utilizados fueron la terapia triple en 85.4%, concomitante 12.2% y secuencial 2.4%. Los esquemas antimicrobianos de rescate de segunda línea más frecuentes fueron cuádruple 53.3%, basado en quinolonas 28.6%, concomitante 8.6% y secuencial 2.8%. Por el diseño retrospectivo, sólo en 53.06% se pudo documentar el tratamiento dirigido por cultivo en el expediente.

Los esquemas antimicrobianos dirigidos posterior al cultivo utilizados fueron terapia cuádruple con bismuto 38.4%, basado en quinolonas 26.9%, terapia triple 3.8%, concomitante 3.9%. Además se utilizaron esquemas que no son recomendados de manera convencional, como combinación de tetraciclinas y quinolonas con bismuto en 11.53%, combinación de tetraciclina y amoxicilina con bismuto 7.6%, dosis altas de amoxicilina e IBP en 3.8%. La tasa de erradicación de la terapia guiada por cultivo fue de 29.6%.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, encontramos en un centro de referencia de tercer nivel una alta prevalencia de cepas de resistentes a múltiples antibióticos utilizados de manera convencional para el tratamiento de erradicación de *Hp*. La mayoría de los pacientes recibieron múltiples esquemas de tratamiento antibiótico previo a la toma de la biopsia y cultivo, con una media de 2.6 tratamientos por paciente, lo que podría explicar la alta tasa de resistencia. Se encontró también una tasa relativamente alta de resistencia secundaria a amoxicilina de hasta 21%

Encontramos una tasa de resistencia secundaria más alta, que lo reportado en la literatura, a metronidazol (100%), claritromicina y moxifloxacino (cerca al 80%). (31-33). Por otro lado, al igual que en otros estudios se reporta una baja resistencia secundaria a tetraciclina; a pesar de que en este estudio la terapia con tetraciclina, metronidazol y bismuto fue el esquema de segunda línea más frecuente. Esto sugiere que la tetraciclina debe incluirse en esquemas de tratamiento de rescate y puede repetirse en tratamientos subsecuentes, puesto que la resistencia primaria es muy baja y prácticamente no induce resistencia secundaria. Debe destacarse la resistencia relativamente alta a amoxicilina, pues en otros estudios se ha demostrado que los tratamientos múltiples no inducen resistencia (31,32) Un estudio mexicano reportó resistencia primaria a amoxicilina inesperadamente alta de 18%. Sin embargo, se ha demostrado que la resistencia es transitoria y no disminuye las tasas de erradicación (23) Por lo tanto, no hay evidencia suficiente sobre la relevancia clínica de la resistencia in vitro a la amoxicilina. Estudios previos asiáticos y europeos han reportado resultados variables en cuanto a la inducción de resistencia secundaria a quinolonas (31-33) En México no hay a la fecha ningún estudio publicado que reporte el perfil de susceptibilidad a quinolonas. Siendo una de las terapias de rescate más utilizadas este hallazgo es muy importante puesto que sugiere que no deben utilizarse quinolonas en el tratamiento de *Hp* en México, sin un estudio de susceptibilidad que respalde esta práctica.

Entre las fortalezas de nuestro estudio se encuentra que es pionero en el campo de la resistencia secundaria en nuestro país. La tasa de aislamiento fue del 70% similar a otros estudios mexicanos e internacionales, lo que denota la calidad de la toma y procesamiento de las muestras. Nuestro estudio se realizó en un centro de referencia de tercer nivel, por lo cual muchos pacientes presentan cepas de *Hp* difíciles de erradicar. En estudios previos se ha reportado que el número de ciclos de tratamiento y de exposición a un antibiótico en particular incrementa la resistencia secundaria (32, 35). La mayoría de los pacientes recibieron múltiples esquemas de tratamiento antibiótico previo a la toma de la biopsia y cultivo, con una media de 2.6 tratamientos por paciente, lo que podría explicar la alta tasa de resistencia secundaria.

Se identifican algunas limitantes principalmente por el carácter retrospectivo del estudio. La toma de cultivo fue por decisión del médico tratante y no por protocolo, de manera que se incluyó una población muy heterogénea. Hubo pérdidas significativas de información en cuanto a los tratamientos previos recibidos, y en México no contamos con un sistema nacional de registro de antibióticos por lo que no es posible analizar la influencia de estos sobre la resistencia secundaria. A pesar de estas limitantes, consideramos que nuestro estudio describe la resistencia bacteriana secundaria de *Hp* en un escenario real. Además las técnicas de análisis de susceptibilidad son sofisticadas y poco disponibles, por lo que en México y a nivel mundial se realizan en centros de referencia muy especializados similares al nuestro.

Las tasas de erradicación con los esquemas actuales es subóptima y se encuentran hacia la baja, por lo que es necesario realizar más investigación en México sobre la resistencia primaria y secundaria a fin de desarrollar tratamientos más efectivos. La investigación en este campo es indispensable en nuestro medio, por la alta prevalencia de infección por *Hp*. Esto permitirá desarrollar mejores esquemas de tratamiento para reducir las complicaciones como la úlcera péptica, el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y el linfoma MALT.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que en México hay una alta prevalencia de cepas de *Hp* con resistencia bacteriana secundaria a metronidazol, quinolonas y claritromicina. Además reporta una resistencia secundaria baja a amoxicilina y tetraciclina, a pesar de múltiples tratamientos. Estos hallazgos sugieren que amoxicilina y tetraciclina deben utilizarse como esquemas de primera línea y de rescate en México, en lugar de la terapia triple y cuádruple con bismuto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22:5–19.
2. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans volumen 100b: a review of human carcinogens: biological agentes. Lyon: Internationa Agency for Research on Cancer, 2012. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304349/>
3. Plummer M, Franceschi S, Vignat J. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015, 135: 487-90.
4. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012; 61(4):507-13.
5. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 19;4:CD003840
6. Doorackers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9). pii: djw132. d
7. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Bazzoli F, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*. 2009; 151(2):121-8.
8. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014 ;348:g3174
9. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Nam BH et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018 ; 378(12): 1085-1095.
10. 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):420-429.
11. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis*. 1998 Oct;178(4):1089-94.
12. Constanza CM, Lazcano-Ponce E, Torres J, Velasco-Mondragón E, Quiterio M, Correa P. Determinants of *Helicobacter pylori* seroprevalence in Mexican adolescents. *Helicobacter* 2004;9:106–14
13. Torres J, Lopez L, Lazcano E, Camorlinga M, Flores L, Muñoz O. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1874-7.
14. Tacconelli E, Magrini N. Global priority list of antibiotic- resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO 2017. [consultado 15 de Mayo de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-

15. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Valasek MA et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):514-33.
16. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177–86 e3, Discussion e12-3. 17
17. Dore MP, Leandro G, Realdi G et al. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000;45:68–76.
18. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343–57.
19. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez J, Velarde-Ruiz Velasco JA, et al. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori* The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018; 83(2): 168-189.
20. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Marshall JK et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151(1):51-69.e14
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, El-Omar EM. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 ;66(1):6-30.
22. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):212-239
23. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G, et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2677-80.
24. Dehesa M, Larisch J, Dibildox M, Di Silvio M, Lopez LH, et al. Comparison of Three 7-Day Pantoprazole-Based *Helicobacter pylori* Eradication Regimens in a Mexican Population with High Metronidazole Resistance. *Clin Drug Investig*. 2002;22(2):75-85. doi: 10.2165/00044011-200222020-00002.
25. Camargo MC, García A, Riquelme A, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014;109: 485-95.
26. Ayala G, Galván-Portillo M, Chihu L, et al. Resistance to anti-biotics and characterization of *Helicobacter pylori* strains isolated from antrum and body from adults in Mexico. *Microb Drug Resist*. 2011;17:149-55.
27. Garza-González E, Giasi-González E, Martínez-Vázquez MA, et al. *Helicobacter pylori* eradication and its relation to anti-biotic resistance and CYP2C19 status. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99:71-5.
28. Morales-Espinosa R, Gonzalez-Valencia G, Delgado G. Susceptibility profile

- to common antimicrobials used for eradication of *Helicobacter pylori* Infection in Mexico by agar dilution method. *J Chemother.* 2007;19:108-9.
29. Chihu L, Ayala G, Mohar A, et al. Antimicrobial resistance and characterization of *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican adults with clinical outcome. *J Chemother.* 2005;17:270-6.
 30. Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Alanís-Aguilar O, et al. Antibiotic susceptibility patterns of *Helicobacter pylori* strains isolated from northeastern Mexico. *J Chemother.* 2002;14:342-5.
 31. Boltin D, Ben-Zvi H, Tsado-Perets T, Kamenetsky Z, Samra Z, Niv Y et al. Trends in Secondary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: Has the Tide Turned? *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53: 522-527
 32. Romano M, Iovene MR, Russo MI, Rocco A, Salerno R, Nardone G. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Pathol.* 2008; 61(10):1112-5
 33. Gao W, Cheng H, Hu F, Li J, Wang L, Yang G, Xu L, Zheng X et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter.* 2010 Oct;15(5):460-6.
 34. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [consultado 21 de Mayo de 2018]doi:http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf Consultado 10 Abril 2019
 35. McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, Bruden DL, Parkinson AJ, Butler JC, et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann Intern Med.* 2003; 139(6):463-9

ANEXOS

Tabla de características generales de los pacientes			
Edad	años	50.5 (19-71)	
Femenino	%(n)	81.8% (38)	
Seguimiento	meses	75.6 (15-107)	
Indicación de tratamiento	Dispepsia	%(n)	52.3%(23)
	Enfermedad ácido-péptica	%(n)	29.5%(13)
	Trombocitopenia inmune primaria	%(n)	12.4%(5)
	Metaplasia intestinal	%(n)	9.1%(4)
	Displasia de bajo grado	%(n)	4.5%(2)
	Atrofia	%(n)	4.5%(2)

TABLA 1

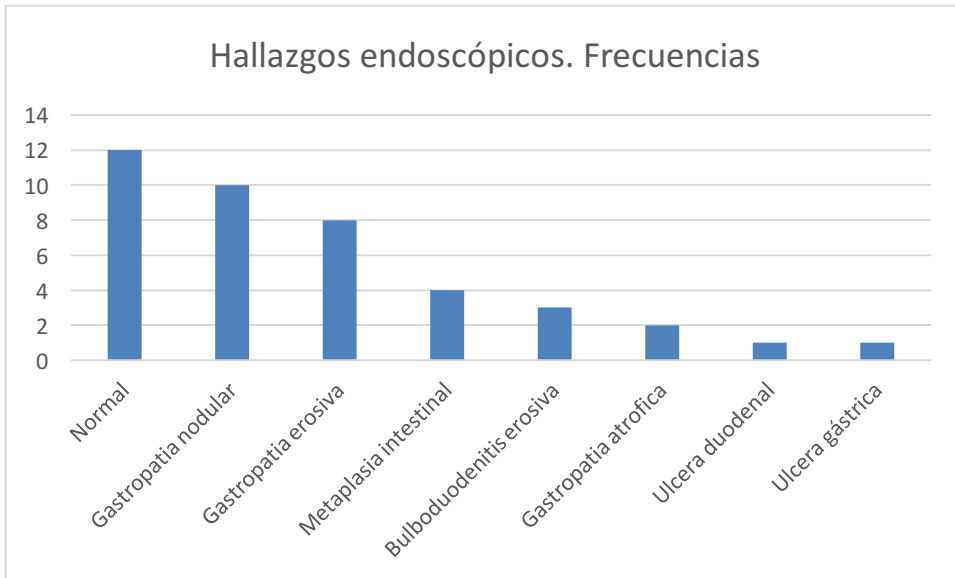


FIGURA 1

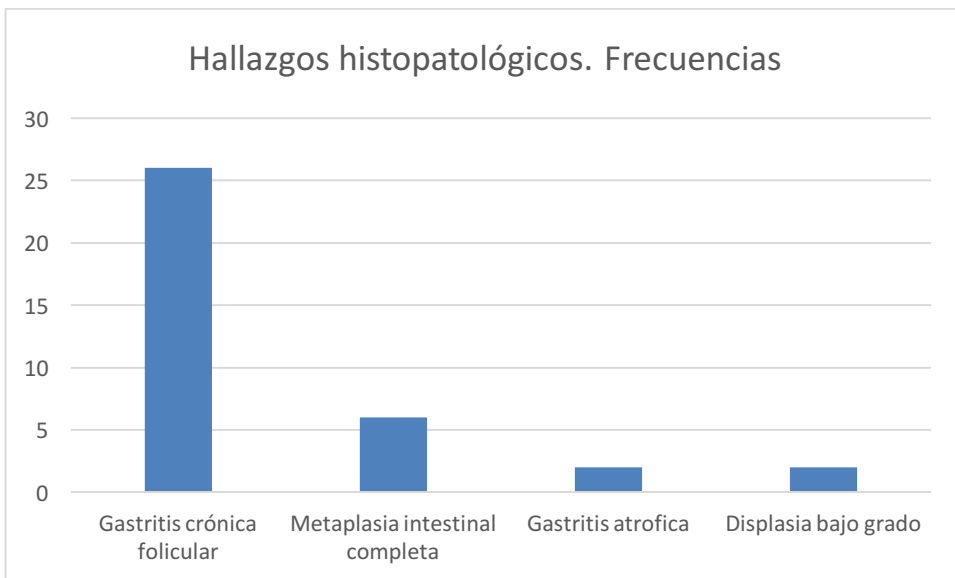


FIGURA 2

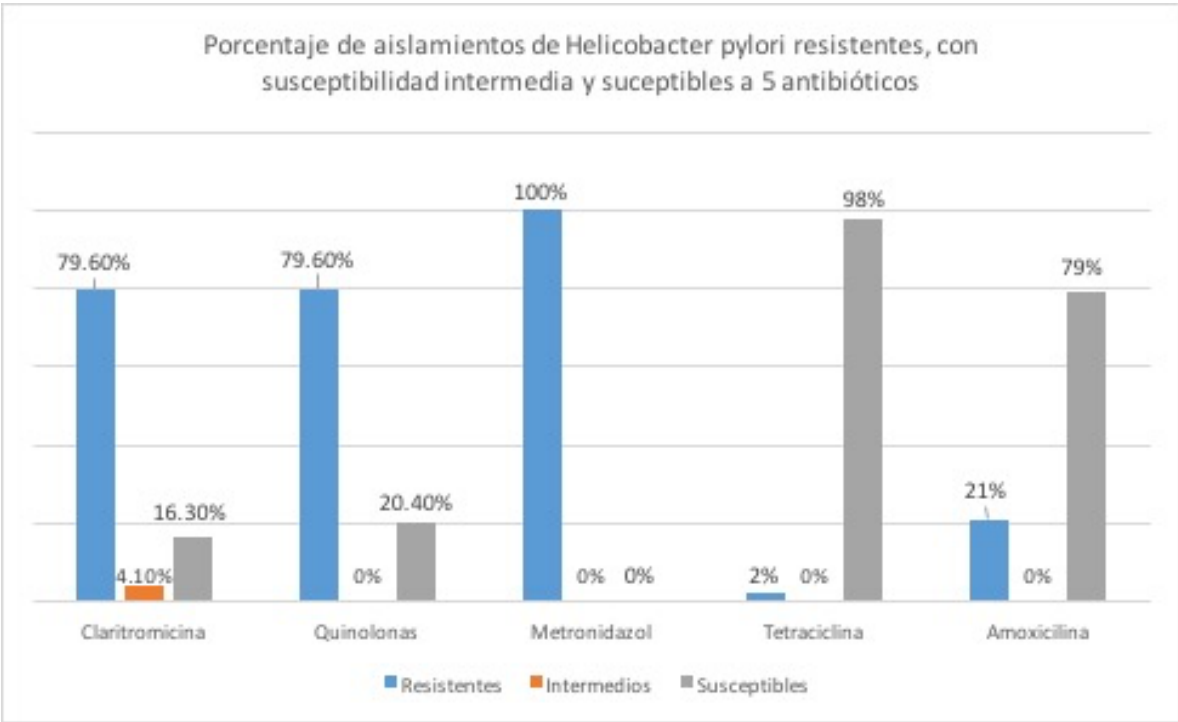


FIGURA 3