

# Resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en la población peruana: una revisión sistemática y metaanálisis sobre su prevalencia en la población general

Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the Peruvian population: a systematic review and meta-analysis of its prevalence in the general population

Rodrigo Villavicencio Saque <sup>1</sup>, Grecia Sánchez Pérez <sup>1</sup>, Carlos Chávez Cruz <sup>1</sup>, César Loza Munarriz <sup>1</sup>, Jorge Espinoza Ríos <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Departamento de Gastroenterología, Hospital "Cayetano Heredia", Lima, Perú.

Recibido: 08/05/2022 - Aprobado: 18/08/2022

## RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* es bastante común a nivel mundial, y tiene asociación con el adenocarcinoma gástrico. Las altas tasas de resistencia encontradas en países latinoamericanos justifican la investigación de tasas de resistencia local, lo que podría mejorar el enfoque terapéutico y las tasas de erradicación. El objetivo es evaluar la prevalencia de la resistencia de *Helicobacter pylori* a los antibióticos de uso común en Perú. Se incluyeron todos los estudios en población peruana que revelaron tasas de resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori*. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura hasta enero del 2021, utilizando PubMed y otras bases de datos. Para el grupo de estudios de pacientes con punto de corte EUCAST, la resistencia fue la siguiente: Amoxicilina 14% (IC 95%: 6-25), Claritromicina 43% (IC 95%: 30-57), Metronidazol 58% (IC 95%: 22-90) y Quinolonas 51% (IC 95%: 38-64). Para el grupo de estudios de muestras con punto de corte EUCAST, los siguientes: Amoxicilina 57% (IC del 95%: 51-63), Claritromicina 35% (IC 95% 30-41), Metronidazol 67% (IC 95%: 62-72) y Tetraciclina 4% (IC 95%: 2-7). Se encontró una alta resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en la mayoría de los grupos estudiados, aunque con heterogeneidad entre los estudios. La tasa de resistencia a tetraciclinas fue baja y los estudios mostraron ser homogéneos.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, Resistencia antibiótica, infección bacteriana, Perú (fuente: DeCS Bireme).

## ABSTRACT

*Helicobacter pylori* infection is quite common worldwide and is associated with gastric adenocarcinoma. The high rates of resistance found in Latin American countries justify the investigation of local resistance rates, which could improve the therapeutic approach and eradication rates. The objective is to evaluate the prevalence of resistance in Peru of *Helicobacter pylori* to commonly used antibiotics. All studies in the Peruvian population that revealed rates of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* were included. A systematic literature search was conducted up to January 2021, using PubMed and other databases. For the group of patient studies with the EUCAST cut-off point, the resistance was as follows: Amoxicillin 14% (95% CI: 6-25), Clarithromycin 43% (95% CI: 30-57), Metronidazole 58% (95% CI: 22-90) and 51% Quinolones (95% CI: 38-64). For the EUCAST cut-off group of sample studies, the following: Amoxicillin 57% (95% CI: 51-63), Clarithromycin 35% (95% CI 30-41), Metronidazole 67% (95% CI: 62-72) and 4% Tetracycline (95% CI: 2-7). A high antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* was found in most of the groups studied, although with heterogeneity between the studies. The rate of resistance to tetracyclines was low and the studies were shown to be homogeneous.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, Antibiotic resistance, Bacterial infection, Peru (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es una de las infecciones bacterianas crónicas más comunes, la cual afecta al 50% de la población mundial <sup>1</sup>. En el 2019, en Latinoamérica, se demostró una alta prevalencia de infección; 57,6% en población adulta y 48,36% en población de niños y adolescentes <sup>2</sup>. En Lima Metropolitana, Perú, del año 2010 al 2013, en consultorios externos de la red del Hospital "Edgardo

Rebagliati Martins", se reportó una prevalencia del 45,5% <sup>3</sup>, mientras que para el 2017, se reportó una prevalencia del 63,6% en población adulta <sup>4</sup>.

Dada su alta prevalencia, el manejo adecuado para esta infección se vuelve trascendental; la terapia triple convencional es la más usada en el Perú, según Pérez *et al.*, siendo elegida por el 95,5% de gastroenterólogos peruanos del estudio <sup>5</sup>. En el año 2014, en Latinoamérica, y en población adulta, se reportó una alta

Citar como: Villavicencio Saque R, Sánchez Pérez G, Chávez Cruz C, Loza Munarriz C, Espinoza Ríos J. Resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en la población peruana: una revisión sistemática y metaanálisis sobre su prevalencia en la población general. Rev Gastroenterol Peru. 2022;42(3):155-62. doi: 10.47892/rgp.2022.423.1403

resistencia antibiótica; del 12% a claritromicina, 53% a metronidazol, 4% para amoxicilina, 6% a tetraciclinas, 3% a furazolidona, 15% a fluoroquinolonas y 8% a claritromicina dual y metronidazol <sup>6</sup>. En el Perú (2019) se encontró una tasa de resistencia elevada, siendo las más prevalentes a claritromicina y levofloxacin (52,3% y 45,5% respectivamente) <sup>7</sup>.

Así, el gran reto es mejorar las tasas de erradicación, y poder disminuir la incidencia de la enfermedad y sus complicaciones, como el cáncer gástrico que, en el Perú, representa la tercera secuela más frecuente de *Helicobacter pylori* y, a la vez, constituye la primera causa de muerte por cáncer <sup>8</sup>. Por ello, nuestro objetivo es investigar la prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori* a los antibióticos de uso común, lo que podría mejorar el enfoque terapéutico y las tasas de erradicación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Fuentes de información

Realizamos una búsqueda sistemática de la literatura hasta enero del 2021, utilizando PubMed, EMBASE, CINAHL, LILACS, Google Académico, SCIELO, ClinicalTrials.gov, la base de datos de Cochrane y las tesis de pre y postgrado de universidades peruanas. Se incluyeron todos los artículos realizados en población peruana, publicados y no publicados, sin restricción de idioma ni fecha, y revisamos la bibliografía de los estudios incluidos.

Buscamos mediante términos MeSH como ("*Helicobacter pylori* infection" y "H pylori infection") y ("antibiotic", "resistance" "antibiotic resistance", "prevalence", "drug resistance", "antimicrobial resistance" "antimicrobial resistance prevalence" and "drug resistance prevalence") y términos DECS como ("Infección *Helicobacter pylori*" y "Infección H pylori") y ("antibiótico", "resistencia", "prevalencia", "resistencia medicamentos", "resistencia antimicrobianos" "prevalencia resistencia antimicrobianos" y "prevalencia resistencia medicamentos"). Se incluyeron todos los estudios realizados con mención de resistencia antibiótica en sus objetivos primarios y secundarios.

### Extracción datos

El formulario de extracción de datos fue creado por los autores, en este se recopiló información acorde a los objetivos del estudio. Este fue llenado por cada uno de los autores, y posteriormente verificado por todos los investigadores en conjunto.

### Criterios de Selección de los estudios

**Criterios de inclusión:** estudios que trabajaban con pacientes diagnosticados de *Helicobacter pylori*,

basado en al menos uno de los métodos de diagnóstico estándar.

**Criterios de exclusión:** estudios que incluían población pediátrica (< 18 años) o población especial (embarazadas, pacientes en hemodiálisis, con neoplasias, etc.); o si el estudio fue un artículo de revisión o una carta al editor.

### Evaluación de calidad

El riesgo de sesgo se evaluó siguiendo la escala de Hoy et al., validada para estudios de prevalencia <sup>9</sup>. Se utilizó la tabla GRADE para evaluar la certeza de los resultados obtenidos de los grupos analizados <sup>10</sup>.

### Análisis estadístico

Los estudios que proporcionaron datos de resistencia antibiótica en base a puntos de corte EUCAST se incluyeron en el metaanálisis, con la finalidad de comparar con datos de otros países o regiones. Se calculó la prevalencia combinada de resistencia para cada grupo de antibiótico mediante un modelo de efectos mixtos con el software Stata SE17. La heterogeneidad se evaluó con la prueba Q y se definió como un valor de  $p < 0,05$ . En aquellos grupos que contenían más de 3 estudios se realizó un diagrama *forest plot*. Para los estudios que no usaron punto de corte EUCAST, se reportaron sus valores individuales de resistencia antibiótica como parte de la revisión sistemática.

## RESULTADOS

### Selección de estudios

Se encontraron 3687 artículos, de los cuales se excluyeron artículos duplicados y aquellos que no cumplían criterios de selección (Figura 1).

### Características de los estudios:

Se incluyeron 11 estudios para revisión de texto completo (se excluyeron 2 por dar resultados de resistencia sin pruebas de susceptibilidad); quedando 9 estudios de diseño transversal, de los cuales 7 entraron al metaanálisis por utilizar el punto de corte EUCAST (Tabla 1).

### Definición de prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori*

No hay una definición estandarizada. Los artículos presentaron la resistencia en base a muestras o pacientes, y sus definiciones de resistencia fueron a partir de puntos de corte MIC-EUCAST u otros puntos de corte, o resultados de PCR, lo que generó dificultad en su comparación. Además, para cada paciente podía existir más de una muestra. Por ello,

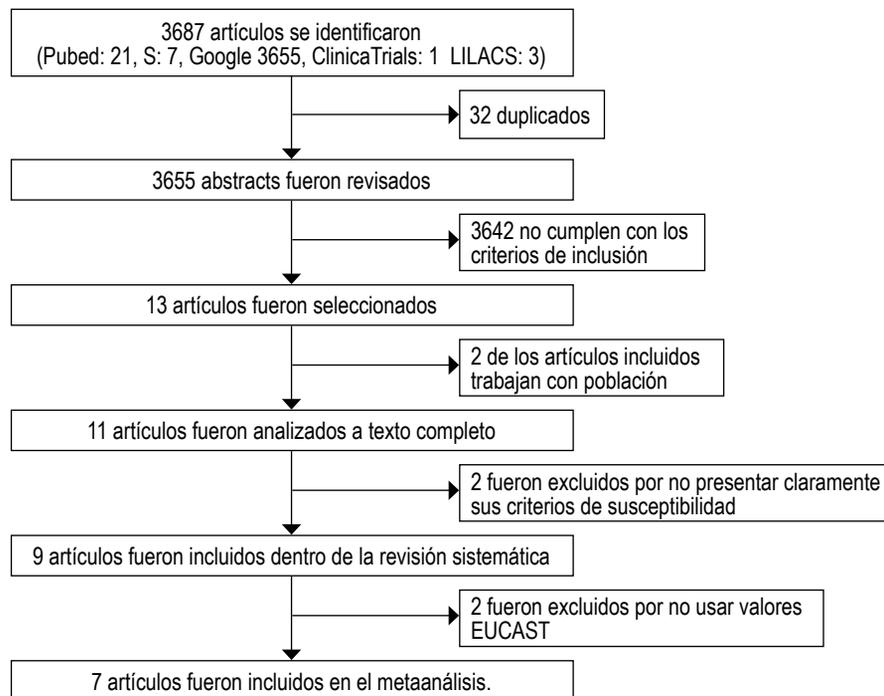


Figura 1. Flujograma de búsqueda

creamos los siguientes grupos: Pacientes con punto de corte EUCAST, muestras con punto de corte EUCAST, pacientes con punto de corte diferente a EUCAST, muestras con punto de corte diferente a EUCAST, y pacientes con PCR que define su resistencia.

**Prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori***

En esta revisión sistemática y metaanálisis, encontramos resultados de resistencia a 6 antibióticos en población

peruana. Se describen los promedios ponderados con el modelo mixto de aquellos estudios con punto corte EUCAST, y se adjunta el *forest plot* para los grupos con más de 3 estudios (Tabla 2 y Figura 2). La heterogeneidad se encontró en todos los grupos de estudio con punto de corte EUCAST ( $p < 0,05$ ), a excepción del grupo de tetraciclinas ( $p > 0,05$ ).

Para amoxicilina se obtuvo 14% (IC 95%, 6% - 25%) en el grupo de pacientes y 57% (IC 95%, 51% - 63%)

Tabla 1. Características de los estudios. CLA: Claritromicina, TTC: Tetraciclina, MTZ: Metronidazol, AMX: Amoxicilina, QLN: Quinolonas, RFP: Rifampicina.

Autores	Año	Ciudad	Método de susceptibilidad	Antibióticos evaluados	Criterios de Hoy (Sesgo)	Incluido en el metaanálisis
Vásquez <i>et al.</i> <sup>11</sup>	1996	Lima	Micro dilución/ Difusión en disco	CLA / TTC /MTZ	Moderado	Sí
Berg <i>et al.</i> <sup>12</sup>	1997	Lima	Difusión en disco	CLA / MTZ	Moderado	Sí
Soto <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2003	Lima	E-test	AMX/ CLA /MTZ	Bajo	Sí
Mochizuki <i>h. y cols.</i> <sup>14</sup>	2011	Lima	Micro dilución/ Difusión en disco	QLN	Moderado	Sí
J Cancerol. <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2016	Lima	E-test	AMX/ CLA/ QLN/ TTC /MTZ/ RFP	Bajo	Sí
Boehnke <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2017	Lima	E-test	AMX/ CLA/ QLN/ TTC /MTZ/ RFP	Moderado	Sí
Albán <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2018	Cajamarca	NR	AMX/ CLA /MTZ	Alto	No
Guzmán J. <i>et al.</i> <sup>7</sup>	2019	Lima	Micro dilución	AMX/ CLA/QLN / MTZ	Moderado	Sí
Bilgiler <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2020	Lima	PCR	CLA/QLN	Bajo	Sí
Reyes E. y col. <sup>19</sup>	2020	Junín	NR	CLA	Alto	No
Chu Mendoza <i>et al.</i> <sup>20</sup>	2021	Lima	Micro dilución	AMX/ CLA / QLN / TTC / MTZ	Bajo	Sí

**Tabla 2.** Metaanálisis de resistencia antibiótica de los estudios incluidos

Antibióticos	Estudios	ES	Interv. Confianza 95%	% Peso	Heterogeneidad	
Amoxicilina	Muestras	Boehnke F.	0,33	(0,23 – 0,45)	25,84	0,00
		Chu Mendoza	0,65	(0,59 – 0,72)	74,16	
		Ponderado	0,57	(0,51 – 0,63)	100	
	Pacientes	Valdivieso M.	0,69	(0,39 – 0,91)	23,28	
		Guzmán J.	0,05	(0,01 – 0,15)	76,72	
		Ponderado	0,14	(0,06 – 0,25)	100	
Claritromicina	Muestras	Boehnke F.	0,36	(0,25 – 0,47)	25,84	0,00
		Chu Mendoza	0,35	(0,29 – 0,42)	74,16	
		Ponderado	0,35	(0,30 – 0,41)	100	
	Pacientes	Valdivieso M.	0,15	(0,02 – 0,45)	23,28	
		Guzmán J.	0,52	(0,37 – 0,68)	76,72	
		Ponderado	0,43	(0,30 – 0,57)	100	
Metronidazol	Muestras	Boehnke F.	0,62	(0,50 – 0,73)	25,84	0,00
		Chu Mendoza	0,69	(0,62 – 0,75)	74,16	
		Ponderado	0,67	(0,62 – 0,72)	100	
	Pacientes	Berg D.	0,83	(0,63 – 0,95)	34,44	
		Valdivieso M.	0,62	(0,32 – 0,86)	30,77	
		Guzmán J.	0,3	(0,17 – 0,45)	34,79	
Ponderado	0,58	(0,22 – 0,90)	100			
Quinolonas	Muestras	Mochizuki T.	0,37	(0,27 – 0,47)	33,08	0,00
		Boehnke F.	0,54	(0,42 – 0,65)	32,55	
		Chu Mendoza	0,72	(0,66 – 0,78)	34,37	
	Ponderado	0,55	(0,33 – 0,76)	100		
	Pacientes	Valdivieso M.	0,69	(0,39 – 0,91)	23,28	
		Guzmán J.	0,45	(0,30 – 0,61)	76,72	
Ponderado		0,51	(0,38 – 0,64)	100		
Tetraciclina	Muestras	Vásquez A.	0,00	(0,00 – 0,52)	1,82	0,54
		Boehnke F.	0,04	(0,01 – 0,11)	25,37	
		Chu Mendoza	0,08	(0,05 – 0,12)	72,8	
		Ponderado	0,04	(0,02 – 0,07)	100	

en el grupo de muestras con punto de corte EUCAST. Se encontró solo un estudio de pacientes no EUCAST que reportó 7% de resistencia.

Para claritromicina, se obtuvo 43% (IC 95%, 30% - 57%) en el grupo de pacientes y 35% (IC 95%, 30% - 41%) en el grupo de muestras con punto de corte EUCAST. Para muestras no EUCAST, la resistencia fue del 50% en 1996 y de 27% en 2003; mientras que del 4.2% en un estudio que consideró pacientes no EUCAST. Finalmente, un estudio que consideró pacientes en base a PCR reportó 34%.

Para metronidazol, se obtuvo 58% (IC 95%, 22% - 90%) en el grupo de pacientes y 67% (IC 95%, 62% - 72%) en el grupo de muestras con puntos de corte EUCAST. Para muestras no EUCAST, la resistencia fue del 61% en 1996 y de 52% en 2003.

Para quinolonas, se obtuvo 51% (IC 95%, 38% - 64%) en el grupo de pacientes y del 55% (IC 95%, 33% - 76%) en el grupo de muestras con puntos de corte EUCAST. Un solo estudio, en pacientes, reportó 68% en base a PCR.

Para tetraciclina, se obtuvo 4% (IC 95%, 2% - 7%) en el grupo de muestras con punto de corte EUCAST. Un estudio que consideró pacientes con punto de corte EUCAST reportó 6.7%.

Para rifampicina, un estudio encontró 38,50% para pacientes con punto de corte EUCAST, y otro, 46,1% en muestras con punto de corte EUCAST.

Según la puntuación GRADE, se evidenció una certeza muy baja para todos nuestros resultados, a excepción del grupo de tetraciclinas donde el resultado fue de baja certeza (Tabla 3).

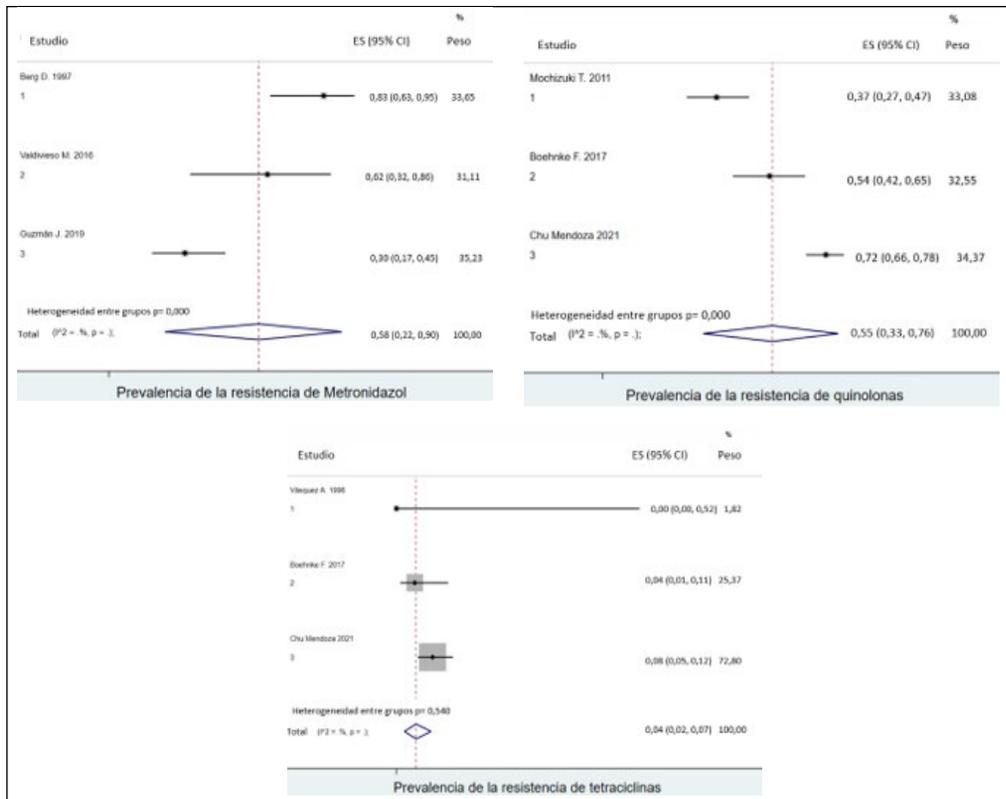


Figura 2. Forest plot de la prevalencia de resistencia antibiótica a metronidazol, quinolonas y tetraciclinas.

**Riesgo de Sesgo**

Cinco estudios presentaron riesgo moderado y cuatro, riesgo bajo (Tabla 1).

**DISCUSIÓN**

A pesar de los limitados estudios, y la poca certeza de nuestros resultados, la obtención de estos datos es

Tabla 3. Puntuación GRADE. a. Sesgo moderado, según Tabla de Hoy b. Se determinó heterogeneidad entre los estudios. c Muestras no representativas de los estudios

Nº de estudios	Evaluación de certeza en grupos de estudios con puntos de corte EUCAST						Efecto			Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de eventos	Nº de individuos	Tasa (95% CI)		
Amoxicilina: Pacientes											
2	Observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	ninguno	11	57	14% (6 a 25)	⊕○○○ muy baja	Importante
Muestras											
2	Observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	168	295	57% (51 a 63)	⊕○○○ muy baja	Importante
Clarithromicina: Pacientes											
2	Observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	ninguno	25	57	43% (30 a 57)	⊕○○○ muy baja	Importante
Muestras											
2	Observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	104	295	35% (30 a 41)	⊕○○○ muy baja	Importante
Metronidazol: Pacientes											
3	Observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	ninguno	41	81	58% (22 a 90)	⊕○○○ muy baja	Importante
Muestras											
2	Observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	198	295	67% (62 a 72)	⊕○○○ muy baja	Importante
Quinolonas: Pacientes											
2	Observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	ninguno	29	57	51% (38% a 64)	⊕○○○ muy baja	Importante
Muestras											
3	Observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	234	390	55% (33 a 76)	⊕○○○ muy baja	Importante
Tetraciclinas: Muestras											
3	Observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	ninguno	20	300	4% (2 a 7)	⊕⊕○○ muy baja	Importante

importante para nuestro medio por la alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*.

En España, la amoxicilina, según el consenso sobre la terapia contra *Helicobacter pylori*, es un antibiótico eficaz, por lo que se incluye en la mayoría de los tratamientos<sup>21</sup>; probablemente por su baja resistencia, que oscila entre el 1% al 3%<sup>22, 23</sup>. En Latinoamérica, se ha encontrado una amplia variación de la resistencia, que va en un rango de 0% a 38%, siendo Brasil (38%) y Colombia (20,5%) los países con mayor resistencia<sup>24, 25</sup>. Esta amplia variación de resistencia se asemeja a la encontrada en este metaanálisis, donde los valores de resistencia oscilan entre el 6%-25% para pacientes, y de 51%-63% para muestras, ambos con punto de corte EUCAST, a diferencia de países del primer mundo (Europa, Oriente Medio y USA), donde se reporta del 0% al 0,9%<sup>26</sup>. Por ello, la resistencia antibiótica encontrada en este estudio fue aparentemente alta, la cual se podría explicar por un uso inadecuado de este antibiótico; sin embargo, los intervalos de confianza amplios y la dispersión de datos entre los artículos, no nos permite concluir una tasa de resistencia certera. Algunas posturas atribuyen la resistencia a alteraciones genéticas, pero en los estudios encontrados no hubo una asociación significativa con la resistencia antibiótica<sup>20</sup>.

La heterogeneidad entre los estudios de pacientes se explicaría por las diferentes pruebas de susceptibilidad realizadas, y porque Valdivieso y col.<sup>15</sup>, aplicaron dichas pruebas a los pacientes que fracasaban al tratamiento, mientras que Guzmán y col.<sup>7</sup>, a todos los que eran *Helicobacter pylori* positivo. La población incluida en el estudio de Guzmán provenía de una clínica privada (44 pacientes), mientras que, en el estudio de Valdivieso, provenía de distintos distritos de Lima (13 pacientes). Así la heterogeneidad entre los estudios del grupo de muestras también se podría explicar por el diferente número de muestras, y las diferentes pruebas de susceptibilidad realizadas. A diferencia de Chu Mendoza, Boehnke no especifica la localización o las características del tejido para la obtención de las muestras.

Para claritromicina, la OMS (2012-2016) reportó una prevalencia en la resistencia del 20% en América, 32% en el Mediterráneo Oriental, 28% en Europa, 21% en el Sudeste de Asia, y 35% en el Pacífico Occidental, mientras que en Latinoamérica (1988 al 2011), 12%<sup>25, 28</sup>. Pese a la baja certeza de nuestros resultados, los valores obtenidos son más altos comparados con países de la región y el mundo. Según Agudo et al., la temporalidad influye, ya que la prevalencia de resistencia ha aumentado desde 1990, desde 1%-8%, a 16%-24% al 2016<sup>29</sup>, relación reflejada en nuestros resultados. Esta creciente prevalencia de resistencia a la claritromicina es probablemente el principal factor para el aumento del fracaso de terapias basadas en claritromicina contra *Helicobacter pylori*<sup>31, 32</sup>.

Según Crowe et al. y el consenso de Toronto, la claritromicina debe ser utilizada sólo en áreas con baja resistencia conocida (<15%) o en zonas donde la terapia tiene una erradicación mayor al 85%<sup>27, 30</sup>. El éxito de la terapia depende de la susceptibilidad de la bacteria al antibiótico, lo que se corrobora con otro metaanálisis a pacientes tratados con terapia triple basada en claritromicina; la tasa de erradicación para cepas sensibles y resistentes fue del 90% y 22%, respectivamente<sup>31</sup>. Cuando la terapia utilizada con claritromicina no ha tenido éxito, no se recomienda que las terapias posteriores se basen en claritromicina.<sup>20, 27</sup> Por ello, si comparamos esto con nuestros intervalos de confianza, tanto para pacientes como para muestras con punto de corte EUCAST, estos superan los límites establecidos como para que el uso de claritromicina en la población estudiada sea efectivo.

La heterogeneidad entre los estudios de pacientes y muestras podría explicarse por lo ya detallado en el análisis de amoxicilina.

Además, para los estudios de muestras con punto de corte menor a EUCAST (0.125 ugr/ml), el reporte de resistencia podría estar sobreestimado. Otro estudio de pacientes que utilizó un punto de corte mayor (4 ugr/ml) a EUCAST, reportó 4.2% de prevalencia, valor que podría estar infraestimado. Por último, un 34% reportó un estudio que consideró pacientes y definió sus resultados por PCR, que se asemeja a lo encontrado en los grupos con corte EUCAST.

Para quinolonas, en países americanos, la OMS refiere un aumento progresivo de la resistencia a levofloxacino del 11% (2009-2011) al 19% (2012-2016)<sup>28</sup>. Así mismo, entre el 2012-2016, se reportó una prevalencia de resistencia a levofloxacino de 19% en las Américas, 24% en el Mediterráneo Oriental, 12% en Europa, 29% en el Sudeste de Asia, 31% en el Pacífico Occidental y 15% en Latinoamérica; sin embargo, estos valores son claramente inferiores a lo encontrado en nuestro estudio, que pese a su muy baja certeza nos indica una probable elevación de la resistencia a quinolonas, la cual podría explicarse por el uso indiscriminado de este antibiótico y por mutaciones en los genes de *Helicobacter pylori* que codifican la ADN girasa, ya que en muestras de pacientes peruanos se ha encontrado que hay una mayor probabilidad (entre 1,3 a 1,5) de expresar resistencia a este antibiótico cuando se encuentra este tipo de mutaciones en el gen *gyrA*<sup>21</sup>. Liao et al., indican que la terapia de fluoroquinolonas es bastante eficaz cuando la resistencia es menor al 12%; sin embargo, cuando se agrega bismuto a la terapia, la eficacia se mantiene, incluso cuando la resistencia llega al 25%<sup>33</sup>; por ende, al encontrar tasas de resistencia superiores, probablemente las terapias que incluyan levofloxacino puedan no ser efectivas en la población estudiada.

Por otra parte, se encontró un solo estudio en pacientes, que reportó 68% en base a PCR, valor inclusive mayor a lo encontrado en los grupos de EUCAST.

La heterogeneidad para el grupo de pacientes se explicaría por lo ya mencionado para amoxicilina. Para el grupo de muestras, la heterogeneidad se explicaría por el diferente número de muestras y diferentes pruebas de susceptibilidad aplicadas. Por último, solamente Chu Mendoza detalla la localización o las características del tejido para la obtención de las muestras.

La resistencia a metronidazol es infrecuente en bacterias anaerobias, a excepción de *Helicobacter pylori*, ya que en occidente se reportan tasas que van del 10% al 30%<sup>34, 35</sup>, siendo incluso mayor en latinos (53%). Se reporta que la erradicación exitosa se reduce en un 0,5% por cada aumento del 1% de la prevalencia de resistencia de metronidazol en regímenes triples o cuádruples<sup>36</sup>. En nuestro metaanálisis, se ha encontrado valores de resistencia altos; sin embargo, para el grupo de estudios de pacientes con punto de corte EUCAST, el intervalo de confianza es amplio, lo que no nos permite dar una comparación real con los valores en otros países. La heterogeneidad entre los estudios podría deberse a los diferentes métodos de susceptibilidad (micro dilución para Berg y Valdivieso y E-test para Guzmán), y al tipo de pacientes incluidos para la aplicación de esta, ya que Valdivieso incluía a los que fracasaban al tratamiento, mientras que Berg y Guzmán, a todos los pacientes *Helicobacter pylori* positivo. Además, la población fue escasa para los 3 estudios (24 para Berg, 13 para Valdivieso y 44 para Guzmán). Igualmente, la heterogeneidad para el grupo de muestras se explicaría por lo ya detallado en el análisis de Amoxicilina.

Se encontró dos estudios de muestras con punto de corte inferior (4 ug/mL) al corte de EUCAST, cuyos valores de resistencia (52% y 61%) podrían haber sido sobreestimados para su época.

En el Perú, el uso de metronidazol es frecuente, y las dosis de prescripción podrían inhibir parcialmente el crecimiento de *Helicobacter pylori* susceptibles a metronidazol, mas no de las cepas resistentes en un mismo paciente. Si bien los mecanismos exactos de la resistencia a metronidazol no se conocen, sí se ha podido identificar que el impacto de la resistencia se puede superar con un incremento de la dosis, la duración o la frecuencia en la administración del antibiótico<sup>37</sup>.

Para la tetraciclina, nuestros valores de resistencia, a pesar de su baja certeza, fueron similares a lo reportado en Latinoamérica, donde va entre 6% y 14%<sup>37</sup>. La homogeneidad entre los estudios podría explicarse por el uso del mismo método de susceptibilidad. La

baja resistencia podría ser por el poco uso de este antibiótico, por ello, podría ser una buena opción de tratamiento en la población de estudio.

Para la rifampicina no se realizó un análisis estadístico por el número limitado de estudios encontrados. El uso de este antibiótico debería reservarse para pacientes que han tenido 3 o más fracasos antibióticos previos; además, en nuestro contexto este podría aumentar la prevalencia de micobacterias resistentes a este antibiótico, por lo que se requieren más estudios.

### Limitaciones del estudio

La heterogeneidad estuvo presente entre la mayoría de los estudios evaluados, a excepción del grupo de las tetraciclinas. Se obtuvo un número limitado de estudios, y la población evaluada fue solo de Lima. Por ello, se sugiere que continúe la investigación en este campo, y en distintas poblaciones del Perú.

Los resultados eran mostrados en base a muestras y pacientes, lo cual limitó su comparación. Los datos reportados son proporciones (%) de diferentes estudios publicados, y no representan una muestra aleatoria o representativa; por lo tanto, nuestros resultados no reflejan una tasa de prevalencia de resistencia, sino solo una descripción ponderada de datos publicados.

### Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

### CONCLUSIONES

- La resistencia antibiótica calculada de *Helicobacter pylori* a quinolonas y claritromicina fueron elevadas en comparación a otros países.
- La resistencia antibiótica calculada de *Helicobacter pylori* a metronidazol y amoxicilina mostraron intervalos de confianza amplios, por lo que su valor de resistencia en ambos casos no fue claro en comparación a otros países.
- La resistencia antibiótica calculada de *Helicobacter pylori* a tetraciclinas fue baja, lo cual se asemeja a otros países.
- La puntuación GRADE mostró una certeza muy baja para nuestros resultados, a excepción del grupo de tetraciclinas donde el resultado fue de baja certeza.
- Los resultados de la escala de Hoy fueron de moderado sesgo en 5 artículos y de bajo sesgo en 4 artículos.

**Fuentes de financiamiento:** Autofinanciado por los autores.

**Conflictos de Intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Suerbaum S., Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002; 347: 175-86.
- Curado, M. P., de Oliveira. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, 2019; 60, 141–148.
- Castillo Contreras O, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Regaliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. *Rev Gastroenterol Perú.* 2016; 36 (1): 49-55.
- Escala Pérez-Reyes AY, et al. ¿Cómo manejan la infección por *Helicobacter pylori* los médicos gastroenterólogos del Perú? Estudio basado en una encuesta realizada en el 2014. *Rev Gastroenterol Perú.* 2015; 35 (4): 295-305.
- Pareja Cruz A, Navarrete Mejía PJ, et al. Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta de Lima, Perú 2017. *Horizonte Médico.* 2017; 17 (2): 55-8.
- David, Consuelo, S., & Iván, J. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Latin America and the Caribbean. *Revista Colombiana de Gastroenterología.* 2014; 29(3), 218–227.
- Guzmán J, Castillo D, et al. Susceptibilidad antimicrobiana y mutaciones en el gen ARNr 23s de *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2019; 36(2): 270-4.
- Globocan 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf> [citado 27 de Octubre de 2020]
- Hoy D., Brooks P, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65: 934e9.
- Brignardello-Petersen, R., et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2018, 93, 36–44.
- Vasquez, A., Valdez, Y., et al. Metronidazole and clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* determined by measuring MICs of antimicrobial agents in color indicator egg yolk agar in a miniwell format. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Universidad Peruana Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University. *Journal of Clinical Microbiology.* 1996; 34 (5), 1232–1234.
- Berg, D. E., et al. *Helicobacter pylori* populations in Peruvian patients. *Clinical infectious diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1997; 25 (5), 996–1002.
- Soto, G., et al. *Helicobacter pylori* reinfection is common in Peruvian adults after antibiotic eradication therapy. *The Journal of Infectious Diseases.* 2003; 188 (9), 1263–1275.
- Mochizuki Tamayo, et al. Determinación de la susceptibilidad de cepas de *Helicobacter pylori* a Levofloxacino en formato pequeño y método de difusión en disco usando Agar yema de huevo. *Revista de Gastroenterología del Perú.* 2011; 31(3), 224-229.
- Valdivieso M, et al. Clinical, epidemiologic, and genomic studies (SWOG S1119) of *Helicobacter pylori* in Lima, Peru: role of contaminated water. *J Cancerol.* 2016; 3 (2): 52–63.
- Boehnke, K. F., et al. Antibiotic resistance among *Helicobacter pylori* clinical isolates in Lima, Peru. *Infection and drug resistance.* 2017; 10, 85–90.
- Herdert Martín Albán Olaya, et al. Incidencia de resistencia a tratamiento convencional de *Helicobacter pylori*, en una población adulta de Cajamarca. *Revista Caxamarca.* 2018; 17 (1-2).
- Bilgiler, C., et al. Antimicrobial Resistance of *Helicobacter pylori* in Gastric Biopsy Samples from Lima/Peru. *Microbial drug resistance.* 2021; 27 (7): 951-955. [cited 2021 Jun 2] DOI: 10.1089/mdr.2020.0241
- Reyes, L., & Erika, L. Tasa de Erradicación y Resistencia al Tratamiento para Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes del Hospital Apoyo-Pichanaki en el año 2018. [cited 2021 Jan 9] *Visionarios en Ciencia y Tecnología.* 2020, 5 (2). Disponible en: <https://revistas.uroosevelt.edu.pe/index.php/VISCT/article/view/45>
- Chu Mendoza, M. Caracterización molecular de la resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos del Hospital y la Clínica Médica Cayetano Heredia. [Tesis de maestría en Bioquímica y Química Molecular] 2021. [cited 2021 Oct 21] Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/8992>
- Gisbert JP, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; 39 (10): 697-721. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003. Erratum en: *Gastroenterol Hepatol.* 2017; May; 40(5): 378.
- Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 2011; 21: 613–635.
- Cheung J., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance in an aboriginal population in Canada's Arctic: Preliminary results from the Aklavik *H. pylori* project (abstr M1058). *Gastroenterology.* 2009; 136: A341.
- Martínez M., et al. Resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* en América Latina y el Caribe. *Revista Colombiana de Gastroenterología.* 2014; 29 (3), 218–227.
- Vásquez A., et al. Metronidazole and Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Determinate by measuring MICs of antimicrobial agents in color indicator egg yolk Agar in a miniwell format. *J Clin Microbiology.* 1996; 34: 1232-1234.
- Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: Prevalence, Importance, and advances in testing. *GUT.* 2004; 53: 1374-1384.
- Fallone, C. A., et al. (2016). The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology.* 151 (1), 51–69.e14.
- Savoldi A, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018; 155 (5): 1372-1382.e17.
- Agudo S, et al. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 3703–3707.
- Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1158.
- Luther J, et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 65.
- Venerito M, et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013; 88: 33–45.
- Liao J, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373–377
- European Study Group on Antibiotic Susceptibility of *Helicobacter pylori*. Results of a multicentre European survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992; 11: 777.
- Mégraud F, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 2747.
- Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 377: 905-13.
- Camargo MC, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109 (4): 485-95.

**Correspondencia:**

Rodrigo Airto Villavicencio Saque  
 Dirección: Calle Simbila, Manzana D, Lote 24.  
 Teléfono: (+51) 992495298  
 Email: [rodrigo.villavicencio.sa@gmail.com](mailto:rodrigo.villavicencio.sa@gmail.com)