

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

"REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI DROGORESISTENTE"

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Núñez Aldaz, Stephany Raquel

Tutor: Md. Esp. Bonifaz Diaz, Diego Raúl

Ambato – Ecuador

Septiembre, 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

"**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI DROGORESISTENTE**" desarrollado por Núñez Aldaz Stephany Raquel,estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.



Ambato, septiembre del 2024

EL TUTOR

Bonifaz Diaz Diego Raúl

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión "**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI DROGORESISTENTE**", como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, septiembre del 2024

LA AUTORA



Núñez Aldaz Stephany Raquel

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Md. Esp. Bonifaz Diaz Diego Raul con CC: 1805386230 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI DROGORESISTENTE**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2024

Firmado electrónicamente por:
DIEGO RAUL BONIFAZ DIAZ

.....

Bonifaz Ruiz Diego Raul

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Núñez Aldaz Stephany Raquel con CI: 1850242825 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI DROGORESISTENTE**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2024

Firmado electrónicamente por:
STEPHANY RAQUEL
NUÑEZ ALDAZ

.....

Núñez Aldaz Stephany Raquel

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: "**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI DROGORESISTENTE**", de Stephany Raquel Nuñez Aldaz, estudiante de la Carrera de Medicina

Ambato, Septiembre 2024

Parar su constancia firma

……

Presidente

...…… ..…….

1er Vocal 2 do Vocal

Revista Multidisciplinaria Arbitrada de Investigación Científica
ISSN: 2588 - 0659

CER-**MQRinvestigar**-UIO-V_8_3_ART_3047
Quito (Ecuador), 2024-08-08

CERTIFICATION

MQR® editorial certifies, that this article:

Literature review: prevalence of drug-resistant helicobacter pylori infection

Revision bibliografica: prevalencia de la infección por helicobacter pylori drogo-resistente

PEER REVIEW - "Aceptada para su publicación después de superar un proceso de doble revisión ciega externa"
Fechas de recepción: 30-JUN-2024 aceptación: 08-AGO-2024 publicación:15-SEP-2024

Authors:

Nuñez-Aldaz, Stephany Raquel
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Interna de Medicina
Ambato - Ecuador
snunez2825@uta.edu.ec
https://orcid.org/0009-0003-0598-0052

Dr. Bonifaz-Díaz, Diego Raúl
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Especialista en medicina Interna
Docente Tutor
Ambato - Ecuador
diego88191@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0002-4235-7089

Published: Vol. 8 Núm. 3 (2024): Revista Científica MQRinvestigar: pag. 3029-3047.
DOI: https://doi.org/10.56048/MQR20225.8.3.2024.3029-3047
Indexado en **Latindex 2.0** ISSN-L **2588-0659**

http://www.investigarmqr.com/

Cordially yours,
MQRInvestigar - Director

Firmado electrónicamente por:
MARCO ANTONIO QUINTANILLA ROMERO

Dr. Marco Quintanilla R.
Director

DEDICATORIA

A mis padres, Mario y Raquel, que me apoyaron durante toda la carrera y me enseñaron que lo mas importante es mantener los valores y principios inculcados. A mi abuela que siempre me impulso a seguir mis metas sin desistir y a mi hermano por ser mi razón de continuar, espero sirva de ejemplo que todo se puede lograr.

Stephany Nuñez

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia por acompañarme durante todos estos años, a mis padres por nunca dejar de creer en mi e inculcarme valores dignos de un profesional de la salud. A mis hermanos por ser mi fuerza para continuar, espero lograr ser su inspiraciones y a mi abuela por motivarme a través de sus acciones y aconsejarme a no rendirme.

Mi agradecimiento más sincero a mi tutor, Dr. Diego Bonifaz por su compromiso, paciencia y esfuerzo para lograr el presente trabajo. Gracias por sus consejos y guías que dieron el mayor potencia de esta obra.

Agradezco a la Universidad Técnica de Ambato por recibirme en sus instalaciones y entregar una educación de calidad y calidez, con profesores que mostraron dedicación y esfuerzo al compartir su sabiduría en clases. También a mis compañeros de carrera por ser un apoyo constante entre nosotros en esta larga carrera

A mis amigas, Sam, por demostrar que con esfuerzo es posible conseguir cualquier meta y Gaby, por tus consejos y guías que han marcado gran parte del trabajo que realizo.

Por último, gracias pequeña M, por todas las noches de estudio de las que fuiste testigo y la compañía incondicional de una mascota.

Stephany Nuñez

REVISION BIBLIOGRAFICA: PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI DROGORESISTENTE

RESUMEN

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori* es una enfermedad de distribución mundial, se conoce que la mitad de la población es portadora de la bacteria. La importancia del estudio de la prevalencia en la drogo-resistencia del *Helicobacter pylori* es conocer los patrones de resistencia de los antibióticos usados en el tratamiento de la infección para investigar las modificaciones necesarias para la correcta erradicación de la enfermedad.

Objetivo: Describir la prevalencia en los últimos 10 años de drogo-resistencia en infección por *Helicobacter pylori*.

Metodología: La presente revisión bibliográfica se basa en un estudio retrospectivo, de búsqueda y análisis de estudios, ensayos y metaanálisis publicados en las bases de datos: PubMed, Scielo, Science Direct, Web of Science, Mediagraphic, Elsevier, Springer.

Resultados: La prevalencia de drogo resistencia depende de la ubicación geográfica. Las líneas de tratamiento que se ocupan para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* han incrementado su tasas de resistencia en los últimos 10 años. Además, se observa una mayor prevalencia de resistencia en individuos tratados previamente que en los pacientes que nunca recibieron tratamiento de erradicación.

Conclusiones: Los estudios encontrados en la presente revisión bibliografía poseen limitaciones lo que conlleva a que la prevalencia difiera conforme las regiones y las líneas de tratamiento utilizadas. En los estudios analizados la prevalencia de drogo-resistencia contra metronidazol y claritromicina es la más alta en comparación a los demás antibióticos y ha mantenido un crecimiento constante.

PALABRAS CLAVES: HELICOBACTER PYLORI; PREVALENCIA; RESISTENCIA; ANTIBIÓTICO; GASTRITIS.

LITERATURE REVIEW: PREVALENCE OF DRUGRESISTANT HELICOBACTER PYLORI INFECTION

ABSTRACT

Introduction: Helicobacter pylori infection is a disease of worldwide distribution, it is known that half of the population is a carrier of the bacterium. The importance of studying the prevalence of drug resistance of Helicobacter pylori is to know the resistance patterns of antibiotics used in the treatment of the infection in order to investigate the modifications necessary for the correct eradication of the disease.

Objective: To describe the prevalence of drug resistance in Helicobacter pylori infection in the last 10 years.

Methodology: This literature review is based on a retrospective study, search and analysis of studies, essays and meta-analyses published in the databases: PubMed, Scielo, Science Direct, Web of Science, Mediagraphic, Elsevier, Springer.

Results: The prevalence of drug resistance depends on geographical location. The treatment lines used for the eradication of Helicobacter pylori infection have increased their resistance rates in the last 10 years. In addition, a higher prevalence of resistance is observed in previously treated individuals than in patients who never received eradication treatment.

Conclusions: The studies found in this literature review have limitations, which means that the prevalence differs according to the regions and the lines of treatment used. In the studies analyzed, the prevalence of drug resistance against metronidazole and clarithromycin is the highest compared to other antibiotics and has maintained a constant growth.

KEYWORDS: HELICOBACTER PYLORI; PREVALENCE; RESISTANCE; ANTIBIOTIC; GASTRITIS.

Introducción

La infección por Helicobacter pylori (*H. pylori*) tiene una alta prevalencia a nivel mundial, se estima que la mitad de la población es portadora de esta bacteria, en países en vías de desarrollo como Ecuador esta prevalencia aumenta.(Aroca Albiño & Vélez Zamora, 2021). La infección por *H. pylori*, puede causar: gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera péptica y en el peor de los casos cáncer gástrico (Aroca Albiño & Vélez Zamora, 2021). El tratamiento de primera línea para la erradicación de este microorganismo, comprende la asociación de inhibidores de la bomba de protones y antibióticos como claritromicina, metronidazol y amoxicilina. (Kotilea et al., 2019)

El fracaso terapéutico en la erradicación de *H. pylori*, está relacionado a un incremento de la resistencia farmacológica antibiótica, indicada en los tratamientos de primera línea, lo que representa un problema de salud pública, debido a los escasos esquemas terapéuticos que puedan alcanzar altas tasas de erradicación de *H. pylori*. (Guo et al., 2023) Por lo tanto, la presente revisión bibliográfica busca determinar la prevalencia de la infección por *H. pylori* drogo resistente, a través de un estudio retrospectivo que analiza las diferentes fuentes bibliográficas para identificar la prevalencia y patrón de resistencia antibiótica. (Guo et al., 2023)

Los hallazgos de esta revisión, permiten comprender la prevalencia de la resistencia antibiótica de la bacteria según estudios realizados en los últimos 10 años para contribuir con el desarrollo de estrategias para la prevención y control de la resistencia antibiótica.

Material y métodos

Se realizo una revisión bibliográfica con el propósito de identificar la prevalencia de la drogo-resistencia de helicobacter pylori en los últimos 10 años. Se realizó un análisis de literatura de artículos publicados en las bases de datos: PubMed, Scielo, Science Direct, Web of Science, Elsevier, Springer. Se estableció un tiempo limitante de artículos publicados desde enero del 2014 y julio del 2024 en inglés y español. Los criterios de inclusión para la selección de artículos fueron: revisiones bibliográficas, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios con metodología cuantitativa. Los criterios de exclusión fueron estudios con metodología cualitativa, artículos duplicados y estudios de opinión. El total de documentos que pasaron los criterios de inclusión son 36 artículos de interés que van a ser utilizados para la realización de la revisión bibliográfica que aportaran para cumplir los objetivos propuestos. Se recopilaron datos importantes de cada estudio, tales como los autores, el año de publicación, tipo de estudio y resultados. Los resultados se presentaron en formato de tablas y gráficos para facilitar la comparación y visualización de los hallazgos. El total de documentos que pasaron los criterios de inclusión son 34 artículos de interés que van a ser utilizados para la realización de la revisión bibliográfica que aportaran para cumplir los objetivos propuestos.

Resultados

El *H. pylori*, es una bacteria gramnegativa flagelada identificada por primera vez por Marshall y Warren en 1982, se caracteriza por colonizar el antro y el cuerpo gástrico, con mayor incidencia de contagio en la infancia.(Sharndama & Mba, 2022) Esta bacteria demuestra una habilidad destacada para sobrevivir en entornos hostiles gracias a su resistencia al ácido y mecanismos de colonización que le permiten evadir las defensas del huésped.(Sharndama & Mba, 2022). La bacteria sobrevive en ambientes hostiles como cambios de pH, temperatura e incluso antibióticos. (Suzuki et al., 2022)

Un factor principal para la colonización de la bacteria es su habilidad de formar bio-films que facilita la supervivencia bacteriana y contribuye al fallo terapéutico.(Baj et al., 2021)

Desde 1994 *H. pylori* es reconocido como cancerígeno clase I relacionada con cáncer gástrico, sin embargo, en la actualidad se ha observado que la infección por *H. pylori* colónica casi la mitad de la población mundial y la mayoría de individuos son asintomáticos sin complicaciones crónicas. (Baj et al., 2021)

La fisiopatología de la infección por *H. pylori* se basan en factores de virulencia como la ureasa constituyendo alrededor del 10% de la producción total de proteínas bacterianas, la hidrólisis de urea catalizada por ureasa da lugar a la producción de amoníaco (NH3) y carbamato, que se descompone para resultar en amoníaco (NH3) y ácido carbónico (H2CO3) (Ansari & Yamaoka, 2019). El ácido carbónico se descompone en moléculas de CO2 y agua (H2O) y el amoníaco en su forma protonada (NH4+) neutraliza la acidez estomacal con el objetivo de crear un ambiente neutro alrededor de la bacteria necesario para la supervivencia gástrica de *H. pylori*. (Ansari & Yamaoka, 2019)

El *H. pylori* utiliza sus flagelos para moverse hacia las células epiteliales del estómago y penetrar en el revestimiento mucoso, que se realiza por producción de adhesinas. A partir de entonces, el organismo cruza el ambiente ácido hacia zonas con condiciones adecuadas. (Suzuki et al., 2022). La cantidad de flagelos se relaciona con la capacidad de infiltrar con mayor densidad el epitelio gástrico resultando en una mayor respuesta inflamatoria (Ansari & Yamaoka, 2019)

El gen A asociado a citotoxinas (CagA) es un factor de virulencia que clasifica las cepas de H. pylori en dos subtipos: cepas de *H. pylori* CagA positivas y cepas CagA negativas. (Baj et al., 2020).Al momento que la bacteria se adhiere al epitelio gástrico, se inyecta el CagA a través del pallus con ayuda del sistema de secreción tipo 4 (T4SS) lo que genera cambios y respuestas inflamatorios en la mucosa gástrica produciendo un mayor daño. (Baj et al., 2020)

Las cepas CagA positivas se asocian con una mayor severidad y peor pronóstico para el paciente, debido a que estimulan la elevación de interleucinas, especialmente IL-8 y IL-12 empeorando la respuesta inflamatoria, además, la motilidad de las bacterias CagA positivas aumenta su infiltración epitelial. (Baj et al., 2020) Además, promueve la carcinogénesis afectando la actividad de proteínas de supresores tumorales y promueve la inducción de gastritis, ulcera duodenales y carcinoma gástrico. (Baj et al., 2020) Las proteínas en la

membrana externa más importantes que tiene el *H. pylori* son las BabA (Blood Group Antigen-Binding Adhesin) cuya función es la destrucción del ADN de las células epiteliales gástricas mediante su adhesión a las mismas. (Sukri et al., 2020)

La transmisión de infección por *H. pylori* se ha estudiado alrededor de 33 años, aunque los mecanismo exactos necesarios para la transmisión de *H. pylori* apuntan a una transferencia directa de una persona a otra o indirectamente del medio ambiente a las personas. (Sukri et al., 2020) Existe evidencia que la ingesta de sustancias contaminadas previamente con *H. pylori* posteriormente produce la infección como es el caso de uso de equipos médicos de endoscopia que no poseen una adecuada esterilización y propaga la infección en pacientes previamente sanos. (Öztekin et al., 2021)

En países desarrollados la principal forma de transmisión es entre personas mientras que en los países en vías de desarrollo el *H. pylori* se propaga en áreas con deficiencia de condiciones higiénicas (Sukri et al., 2020). Estudios realizados demuestran que el consumo de vegetales crudos, el uso de agua no potabilizada y el contacto con arroyos, ríos y lagos que contengan agua contaminada aumentan la probabilidad de infección. (Sukri et al., 2020)

La transmisión fecal – oral es más frecuente que la exposición ambiental, debido a que se ha detectado antígenos de *H. pylori* en heces de pacientes infectados y en epidemiologia se observa que la curva de la infección por la bacteria sigue el mismo patrón de otras infecciones como la hepatitis A que posee mecanismos de transmisión similar. (Sukri et al., 2020)

Es necesario destacar que se ha demostrado la presencia de *H. pylori* en la saliva, placas dentales, cavidad oral y tejido amigdalino en sujetos seropositivos, por lo que se teoriza que la transmisión mediante la vía oral- oral es posible, a su vez, se ha demostrada que la tasa de erradicación de *H. pylori* es mayor en el estómago que en la cavidad oral, lo que hace temer que la mucosa bucal pueda ser un foco de reinfección bacteriana después de una erradicación exitosa. (Seo et al., 2019)

Se ha demostrado que los pacientes infectados por *H. pylori* tienen un mayor riesgo de úlcera péptica y sus posteriores complicaciones en comparación con las personas no infectados que usan AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 o aspirina. (Seo et al., 2019) Además, existe un mayor riesgo para complicaciones cuando existe una infección por *H. pylori* acompañada

de uso de AINE o aspirina. (Seo et al., 2019)

La infección aguda por *H. pylori* es una enfermedad silenciosa y en la mayoría de los enfermos permanece sin diagnosticar, se adquiere normalmente en la infancia y en general se mantiene asintomática, sin embargo, se ha presentado como dolor abdominal difuso y molestias de diversa etiología. (Malfertheiner et al., 2023) Una vez que la infección avanza en adultos, la presentación clínica involucra la hipoclorhidria, dolor epigástrico y síntomas dispépticos de leves a moderados. (Malfertheiner et al., 2023)

La dispepsia es el principal síntoma que se refiere en pacientes infectados con *H. pylori*, se define como dolor o malestar con evolución mayor a 6 meses, ubicado en la zona superior del abdomen que puede presentar uno o más de los siguientes síntomas: dolor epigástrico, sensación de ardor y saciedad precoz posterior a alimentación. (Azadbakht et al., 2020) Además, la dispepsia se divide en dispepsia estructural y funcional; la dispepsia estructural se asocia con úlcera péptica, cáncer gástrico, esofagitis y otras anomalías estructurales en el tracto gastrointestinal superior. Sin embargo, entre el 50% y el 90% de los pacientes sufren dispepsia funcional o dispepsia no ulcerosa. (Azadbakht et al., 2020)

En el momento que la infección por *H. pylori* persiste en adultos sin un adecuado tratamiento existe potenciales complicaciones que en orden de prevalencia en adultos son: la ulcera péptica, el cáncer gástrico y el linfoma MALT174. (Malfertheiner et al., 2023)

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* es indispensable para un adecuado tratamiento de erradicacion, al momento, existen diversos métodos de diagnósticos que varían en sensibilidad y especificidad (Alfaro et al., 2023). Las pruebas diagnósticas pueden ser métodos invasivos y no invasivos; las pruebas diagnósticas no invasivas son la prueba de aliento con urea, la prueba de antígeno en heces, las pruebas serológicas y las pruebas mediante métodos moleculares. (Alfaro et al., 2023) Por otro lado, los métodos diagnósticos invasivos disponibles son la imagen endoscópica, la determinación histológica, la prueba rápida de ureasa y las pruebas mediante cultivos y métodos moleculares. (Alfaro et al., 2023) La selección de la prueba de diagnósticos se debe realizar en dependencia de la sensibilidad, especificidad, características del paciente y la disponibilidad de cada método (Alfaro et al., 2023)

La prueba de aliento con urea y la prueba de antígeno en heces con anticuerpos monoclonales son métodos fiables y no invasivos para la detección de la infección por H. pylori que son tan sensibles y específicos como las pruebas invasivas. (Roszczenko-Jasińska et al., 2020)

Pruebas no invasivas

Prueba de aliento con urea: Se fundamenta por la acción de la enzima ureasa presente en el *H. pylori*, que descompone la urea en amoníaco y dióxido de carbono. (Best et al., 2018) En la prueba se ingiere urea marcada con 13C o 14C, se recogen muestras de aliento durante un máximo de 30 minutos exhalando en un agente que contenga el dióxido de carbono, su objetivo es cuantificar el porcentaje de carbono recuperado durante el tiempo de recolección, siendo los niveles umbral superiores al 4% o al 5% positivos para la presencia de infección por *H. pylori*. (Best et al., 2018)

La prueba de urea de considera un método de diagnóstico no invasivo más útiles en la prueba y tratamiento. (Said & El-Nasser, 2024) Se considera que tiene una sensibilidad del 90-96% y especificidad de 88-98% para la detección de la infección por *H. pylori*; en comparación con los métodos invasivos como la endoscopia, además de presentar mayor presicion para evaluar la eficacia posterior a la terapia de la erradicación (Said & El-Nasser, 2024)

Serología: El método de detección de serología se basa en detectar los anticuerpos circulantes contra *H. pylori*, mediante métodos como: prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA), las pruebas de aglutinación de látex y la transferencia de Western. De estos, ELISA es el método más utilizado(Best et al., 2018). Se pueden analizar la inmunoglobulina total, los subtipos de inmunoglobulinas y la respuesta de anticuerpos a antígenos específicos. Sin embargo, la serología puede ser positiva debido a la presencia de infección activa en el momento de la prueba, infección previa o debido a anticuerpos inespecíficos de reacción cruzada (Best et al., 2018)

Antígeno en heces: La presencia de antígeno bacteriano en las muestras de heces es indicativa de una infección por *H. pylori* en evolución, por tanto, las pruebas de antígeno en heces se pueden utilizar para diagnosticar y confirmar la infección por *H. pylori*, y su posterior erradicación.(Fontenot & E. Barber, 2024) La sensibilidad y especificidad de las pruebas de antígenos en heces es comparable a la de las pruebas de aliento con urea en más del 95%. De

las pruebas no invasivas disponibles, la prueba de antígeno en heces es la más rentable en áreas de recursos limitados. (Fontenot & E. Barber, 2024)

Métodos invasivos

Las técnicas invasiva son métodos cuyos objetivos son obtener muestras a través de biopsias del antro y fondo del estómago, así como del duodeno, la mayoría realizadas por medio de endoscopia. (Elbehiry et al., 2023)

Endoscopia: Se recomienda a pacientes con dispepsia de 45 a 50 años, debido a que este método ha demostrado su eficacia en pacientes con ausencia de otros síntomas alarmantes o síntomas de reflujo gastroesofágico (Cardos et al., 2022). La evaluación para la infección por *H. pylori* consiste en recoger seis muestras de biopsias en las partes del antro, curva mayor y menor y parte media del cuerpo gástrico , si al momento de realizarse la biopsia se observa lesiones sospechas, ulceras se toman biopsias de cada una; las muestras serán útiles para otras pruebas como el examen histológico, la prueba rápida de urea o cultivos de H. pylori (Cardos et al., 2022)

Histología: Es el estándar de oro para la detección de infección por *H. pylori*, los factores que influyen en la precisión diagnostica es el tamaño, cantidad y ubicación de las muestras dadas por la endoscopia, así como los procedimientos de tinción, el uso de antibióticos o inhibidor de la bomba de protones (IBP) y la experiencia del patológica que examinan las muestras (Zhu et al., 2019) La tinción de hematoxilina-eosina tiene una sensibilidad entre el 60-80% y especificidad del 75% en comparación con la tinción de Giemsa con un 90% o la inmunohistoquímica con un 100%. (Cardos et al., 2022)

Test de ureasa rápida : La prueba detecta detecta el amoniaco, generado por la ureasa del *H. pylori*, que eleva el PH y altera el color del indicador de pH. Los estudios clínicos han probado que la prueba posee una sensibilidad mayor al 90% y una especificidad que varía entre el 95-100%. (Cardos et al., 2022) El resultado positivo sirve para el diagnóstico de la infección y posterior prescripción de la erradicación , sin embargo, no se debe utilizar una prueba rápida de ureasa negativa para excluir *H. pylori*. (Bordin et al., 2021)

Cultivo: El método de cultivo microbiológico puede diagnosticar las infecciones por *H.*

pylori posee menos sensibilidad, pero alcanza el 100% de especificidad en comparación de otros métodos. El método puede detectar infección activa, recomendada cuando existe falla del tratamiento y es específico para identificar *H. pylori* resistente a fluoroquinolonas y claritromicinas. (Elbehiry et al., 2023)

Se recomienda la evaluación de la erradicación exitosa mediante la prueba de aliento de urea o prueba de antígenos en heces, para evaluar si el tratamiento contra la infección por *H. pylori* logro su erradicaciones, no obstante, las pruebas deben realizarse 4 semanas después de completarse el tratamiento (Ansari & Yamaoka, 2022)

El tratamiento para la infección por *H. pylori* es necesaria para todos los pacientes que presenten una infección activa a menos que existan factores contradictorios (Liang et al., 2022) En los adultos jóvenes, los beneficios en la erradicación de *H. pylori* son principalmente, reducir el riesgo de cáncer gástrico y seccionar la ruta de transmisión principal. (Liang et al., 2022)

Los medicamentos para la erradicación de *H. pylori* incluyen antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (IBP); los antibióticos actúan directamente para eliminar a la bacteria, mientras que los IBP se encargan de inhabilitar la secreción de ácido gástrico para elevar el nivel de pH en el estómago y crear el entorno adecuado para que los antibióticos ejerzan su efecto bactericida siendo necesario la combinación de varios antibióticos para erradicar el *H. pylori* lo que genera diferentes regímenes. (Liang et al., 2022)

La terapia triple es una combinación de dos antibióticos y una IBP, se estableció como el primer régimen para la erradicación de IBP, el tratamiento consiste en tomar durante 7 días omeprazol, amoxicilina y claritromicina de 500 mg o omeprazol, metronidazol y claritromicina de 250 mg. En la actualidad las altas tasas de resistencia a los antibióticos de *H. pylori* ha dejado una eficacia por debajo del 89% y la tasa de erradicación es insatisfactoria incluso si el régimen se extiende a 10 a 14. (Liang et al., 2022)

La siguiente línea de terapia es el régimen cuádruple de bismuto, el cual aumenta la tasa de erradicación de cepas resistentes a *H. pylori* entre un 30% y un 40% por tanto se recomienda la terapia cuádruple con bismuto como la opción de tratamiento de primera línea en la actualidad por la falta de resistencia de la bacteria al bismuto permitiendo su uso en corto plazo. (Liang et al., 2022)

Por último, la terapia cuádruple sin bismuto es la administración con IBP y una suma de 3 antibióticos siendo esta la línea de tratamiento más efectiva para superar la resistencia a los antibióticos, en embargo, existe efectos secundarios mayores que las otras líneas de antibiótico. La terapia cuádruple sin bismuto con claritromicina y metronidazol no se recomienda para el tratamiento empírico en áreas con >15% de resistencia dual de H. pylori a claritromicina y metronidazol. (Liang et al., 2022)

Las mutaciones en las moléculas diana a las que los antibióticos atacan es el principal mecanismo que ocasiona resistencia a los antibióticos en *H. pylori*; al existir mutaciones espontáneas neutralizan la actividad de los antibióticos y plantean un problema importante para la erradicación de las infecciones por *H. pylori*.(Ansari & Yamaoka, 2022)

El fracaso del tratamiento contra el *H. pylori* se define como la persistencia de la infección después de completar el régimen de erradicación, diagnosticada a través de prueba rápida de urea, histología o cultivo. (Aumpan et al., 2023) La drogo resistencia por *H. pylori* se define como cepas de la bacteria que son resistentes contra dos o más antibióticos usados en la primera línea (Aumpan et al., 2023)

Las mutaciones puntuales en el dominio V del ARN ribosómico 23S pueden cambiar la afinidad de la claritromicina por el bucle de la peptidiltransferasa y provocar resistencia a la

claritromicina. (Medakina et al., 2023). La amoxicilina pertenece al grupo de los betalactámicos que se encargan de impedir la síntesis de la pared celular y la destrucción de *H. pylori*, en ese punto actúan las mutaciones que pueden interferir con la síntesis de la pared celular (Medakina et al., 2023)

La resistencia a los antibióticos sucede por la adaptación de la bacteria a medios hostiles que puede ser natural o primaria por ausencia de sitio de unión del antibiótico lo que no permite erradicar la infección en el primer tratamiento y resistencia adquirida al presentar la bacteria mediante cambios genéticos que favorecen la supervivencia después de un tratamiento a el que el *H. pylori* era sensible. (Atehortua Rendon et al., 2020) Por otro lado, el uso excesivo de antibióticos y la falta de adherencia al tratamiento permite la aparición de cepas resistentes. (Atehortua Rendon et al., 2020)

El principal estudio en la prevalencia de drogo resistencia en infección por *H. pylori* que se ha realizado en los últimos años abarca las regiones que corresponden a la Organización Mundial de la Salud, utilizando un metaanálisis y revisión sistemática se encontraron 29,094 pacientes sin antecedentes de infección por *H. pylori* y 5676 pacientes previamente tratados se estudió la resistencia a los antibióticos a nivel mundial mediante pruebas de cultivo obteniendo los resultados que se observan en la Tabla 1. (Savoldi et al., 2018)

Tabla 1

Resumen de tabla de prevalencia de resistencia antibiótica en dependencia de las regiones de la OMS

Región	**Prevalencia de resistencia según antibiótico**

	Claritromicina	**Metronidazol**	**Levofloxacino**	**Claritromicina + Metronidazol**	**Amoxicilina**	**Tetracicli nca**
África	15 %	91%	14%	No existe estudios suficientes	38%	13%
América	14%	27%	14%	3%	8%	4%
Mediterráneo Oriental	29%	61%	23%	14%	14%	10%
Europa	32%	38%	14%	15%	0	0
Sur de Asia	17%	59%	25%	6%	12%	0
Región del Pacifico	34%	55%	24%	11%	1%	2%

Adaptado de: Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D. Y., Conti, M., & Tacconelli, E. (2018). Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*, 155(5), 1372-1382.e17. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007

La prevalencia de resistencia primaria a la claritromicina más alta se ubicó en la región del pacifico, mientras que la prevalencia más baja se detectó en América, La prevalencia de resistencia al metronidazol se observa en su punto más alto en África en tanto que el porcentaje más bajo se ubicó en América. (Savoldi et al., 2018) Se demostró que ambos antibióticos tienen la mayor prevalencia de drogo-resistencia en infección por *H. pylori*

Un estudio realizado en la unión Europea, con 1211 cultivos de *H. pylori* demostró que existe una prevalencia de resistencia primaria para claritromicina del 21.4%, metronidazol del 38.9%, levofloxacino del 15.8%. Otras alternativas de antibioticos como amoxicilina, tetraciclina, rifampicina la prevalencia es menor al 1% . (Megraud et al., 2021)

En Estados Unidos se realiza una revisión sistemática y un metaanálisis en un periodo de 10 años, se detectó una prevalencia de resistencia contra antibióticos de primera línea mayor al 30%, se detectó que la prevalencia del metronidazol fue del 42,1 %, levofloxacina del 37,6 %, claritromicina del 31,5 %, amoxicilina del 2,6 %, tetraciclina del 0,87 %, rifabutina al 0,17 % mientras que las terapias duales como la claritromicina y metronidazol se detectó una prevalencia del 11,7 %. (Silvina et al., 2019)

Un estudio realizado en Asia en un periodo de 7 años se destaca que la tasa de fracaso del tratamiento depende de la resistencia del *H. pylori* al antibiótico dado. (32) Las tasas de resistencia al metronidazol son del 43.2 %, levofloxacino con 33,9%, claritromicina con tasa de resistencia de 24% y amoxicilina del 2,1 %, respectivamente, al contrario, no se encontró resistencia en la tetraciclina. (Aumpan et al., 2023)

Estudios realizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Británico en Argentina, en un periodo de 5 años, la tasa de fracaso en general fue del 17.3% siendo el esquema terapéutico con mayor persistencia de infección es el triple esquema con claritromicina y amoxicilina en un 25% a comparación de las otras líneas de tratamiento que cambian levofloxacina y amoxicilina. (Silvina et al., 2019)

El último estudio realizado en Ecuador, en el hospital de Cuenca en un periodo de 1 año se encontró con la utilización del antibiograma, tasas de resistencia en tratamientos con metronidazol en un 63.2% y la resistencia a la amoxicilina con un 31.6%, y claritromicina con un 21.1%. (González et al., 2024)

Existen estudios limitados sobre la prevalencia de drogo-resistencia en infección por H. pylori en niños y adolescentes, la bacteria coloniza al individuo en la infancia y en este periodo las complicaciones son mínimas por lo que el tratamiento de erradicación solo se recomienda en casos de detectar ulcera péptida. (Botija et al., 2021)

La recurrencia de la enfermedad en niños después de conseguir la erradicación es de aproximadamente 20%, por consiguiente, la prevalencia de resistencia de antibióticos es significativamente mayor que en los adultos. (Botija et al., 2021) La prevalencia de resistencia primaria en la niñez según datos recogidos de España es de: claritromicina 52.5%, metronidazol 31.3%, levofloxacino, 7.9%, amoxicilina 7.5% y una resistencia doble a claritromicina y metronidazol de 16.3% . (Botija et al., 2021)

Tabla 2

Análisis de estudios realizados sobre prevalencia de resistencia.

Autor	**Año**	**Articulo**	**Prevalencia de resistencia en dependencia de antibiótico**			
			Metronidazol	**Clindamicina**	**Amoxicilina**	**Otros**
Gonzales et al	2024	Prevalence and Risk Factors Associated with Helicobacter pylori Antibiotic Resistance in Cuenca, Ecuador	63.2%	21.1%	31.6%	No se obtiene resultados
Silvina et al	2019	Infección por Helicobacter pylori. Frecuencia del fracaso del	42.1%	31.5%	2.6%	Tetraciclinas : 0.87%

		tratamiento de primera línea				
Megrand et al	2021	Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community	38.9%	21.4%	Menor 1%	Levofloxacino: 15.8%
Aumpan et al	2023	Management of Helicobacter pylori treatment failures: A large population-based study (HP treatment failures trial)	43.2%	24%	2.1%	Levofloxacino: 33.9%
Botija et al	2021	Resistencias antibióticas y tasas de erradicación en infección por Helicobacter pylori	31.3%	52.5%	7.5%	Levofloxacino: 7.5%

Discusión

La infección por *H. pylori* es una de las patologías con mayor prevalencia a nivel mundial, considerándose que aproximadamente la mitad de la población general es portadora de esta

bacteria (Li et al., 2023); se considera que el 90% de personas infectadas son portadores asintomáticos, sin embargo, se establece un riesgo entre 1 a 10%, de desarrollar enfermad ulcero péptica (Aroca Albiño & Vélez Zamora, 2021). La prevalencia en países desarrollados se considera menor al 50 %, mientras que, en localidades subdesarrolladas esta puede ser mayor al 70 %, lo cual se encuentra asociada a varios factores como un nivel socioeconómico bajo. (Aroca Albiño & Vélez Zamora, 2021) .Una de las prevalencias de infección por *H. pylori* más altas está en África (79,1%), América Latina y el Caribe (63,4%) y Asia (54,7%). En contraste, la prevalencia de *H. pylori* es más baja en América del Norte (37,1%) y Oceanía (24,4%). (Suzuki et al., 2022)

La principal preocupación respecto a la infección por *H. pylori* es su categoría como carcinógeno que conlleva a un riesgo de 0.1-3% para desarrollar carcinoma gástrico y un riesgo de <0.01% para adquirir linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). (Sharndama & Mba, 2022) Por lo que convierte al *H. pylori* en uno de los principales carcinógenos a nivel mundial, presente en aproximadamente 780,000 casos de cáncer gástrico asociado a esta infección. (Li et al., 2023). Por lo tanto, esta infección constituye un factor de riesgo ha considerar para la salud pública y se ha vuelto cada vez más complejo el tratamiento por el aumento de la resistencia antibiótica. (Suzuki et al., 2022)

Se ha demostrado que en pacientes con antecedente de uso de macrólidos o fluoroquinolonas existe una prevalencia de cepas resistentes a antibióticos de *H pylori*, además una tratamiento extendido por más de dos semanas disminuyen el existo de la erradicación de las diferentes líneas del tratamiento. (Ishibashi et al., 2023)

Al fallar la terapia de primera línea, los regímenes posteriores deben evitar los antibióticos utilizados anteriormente, ya que el uso repetido de combinaciones de tratamiento previamente fallidas contribuye a las bajas tasas de erradicación. Se recomienda una terapia de rescate basada en levofloxacino como tratamiento de segunda línea. (Savoldi et al., 2018) Las estrategias de tratamiento de tercera línea y posteriores deben guiarse por pruebas de sensibilidad antimicrobiana y en todos los casos, se recomienda una duración del tratamiento de 14 días y el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) de nueva generación.(Savoldi et al., 2018)

En esta revisión bibliografía los estudios analizados varían en función de grupo poblacional, pruebas de detección y líneas de tratamiento por lo que obtener cifras que reflejen la realidad a nivel mundial presenta complicaciones. El estudio realizado en las regiones dadas por la Organización Mundial de la Salud describe la prevalencia de la resistencia a los antibióticos, se observa que los antibióticos más afectados incluyen al metronidazol con una resistencia mayor al 20%; la claritromicina con prevalencia mayor al 15%; en tanto que otros antibióticos como la amoxicilina y levofloxacino la prevalencia es mayor al 5 %.(Savoldi et al., 2018)

Los demás estudios descritos se dividieron en regiones y a nivel nacional. El estudio realizado en Cuenca demuestra una alta prevalencia la resistencia contra el metronidazol seguido por la amoxicilina. (González et al., 2024).Los estudios realizados en otros países de América Latina como Argentina la prevalencia que predominio es contra el metronidazol y la clindamicina. (Silvina et al., 2019)

En Europa la prevalencia de resistencia es mayor par el metronidazol y la claritromicina mientras que la amoxicilina tiene una tasa de resistencia baja (Migrad et al., 2021). En Asia la prevalencia de resistencia es significativa para el metronidazol y levofloxacino. (Aumpan et al., 2023). A nivel de España se presenta un estudio sobre prevalencia de drogo- resistencia en infancia donde la prevalencia principal es contra la claritromicina (Botija et al., 2021)

Conclusiones

Actualmente la infección por *H. pylori* tiene una afectación mundial, la mayoría de individuos infectados no tienen síntomas, mientras la enfermedad evoluciona se muestra el síntoma principal que es la dispepsia. Existen varios métodos con alta especificidad y sensibilidad que ayudan a la detección temprana de la infección y su resistencia al tratamiento.

Los estudios sobre la prevalencia de la drogo-resistencia en infección por *H pylori* son limitados, la utilización de diferentes pruebas de diagnóstico, el tamaño de muestra y el periodo de tiempo que presenta cada articulo produce variaciones en las cifras obtenidos, por lo que no se tiene un dato realista sobre la prevalencia. Los datos evaluados en esta revisión bibliografía coinciden que la prevalencia de la drogo-resistencia en infección por *H. pylori*,

es mayor para el metronidazol y la claritromicina, mientras que la amoxicilina que conforma la línea de tratamiento alternativo presenta una prevalencia de resistencia menor que los otros antibióticos pero que anteriormente no ha sido detectada. Es importante recomendar diferentes líneas de tratamiento que garanticen una erradicación del *H. pylori* acompañado con pruebas para comprobar la terminación de la infección.

Referencias bibliográficas

1. Alfaro, E., Sostres, C., & Lanas, A. (2023). Diagnosis and Treatment of Helicobacter pylori Infection in Real Practice—New Role of Primary Care Services in Antibiotic Resistance Era. *Diagnostics*, *13*(11), 1918. https://doi.org/10.3390/diagnostics13111918
2. Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2019). Helicobacter pylori Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins*, *11*(11), 677. https://doi.org/10.3390/toxins11110677
3. Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2022). Helicobacter pylori Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance. *Clinical Microbiology Reviews*, *35*(3). https://doi.org/10.1128/cmr.00258-21
4. Aroca Albiño, J. M., & Vélez Zamora, L. (2021). Prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes asintomáticos en Ecuador. *Revista Vive*, *4*(11), 193-202. https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.87
5. Atehortua Rendon, J. D., Pérez Cala, T. L., & Martínez, A. (2020). Descripción de la resistencia de Helicobacter pylori a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, *35*(3), 351-361. https://doi.org/10.22516/25007440.493
6. Aumpan, N., Issariyakulkarn, N., Mahachai, V., Graham, D., Yamaoka, Y., & Vilaichone, R. (2023). Management of Helicobacter pylori treatment failures: A large population-based study (HP treatment failures trial). *PLOS ONE*, *18*(11), e0294403. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294403

7. Azadbakht, S., Azadbakht, S., Esmaili, A., & Rahmani, P. (2020). Comparison of clinical symptoms after Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia patients based on endoscopic view of antral gastropathy. *New Microbes and New Infections*, *38*, 100806. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100806
8. Baj, J., Forma, A., Flieger, W., Morawska, I., Michalski, A., Buszewicz, G., Sitarz, E., Portincasa, P., Garruti, G., Flieger, M., & Teresiński, G. (2021). Helicobacter pylori Infection and Extragastric Diseases—A Focus on the Central Nervous System. *Cells*, *10*(9), 2191. https://doi.org/10.3390/cells10092191
9. Baj, J., Forma, A., Sitarz, M., Portincasa, P., Garruti, G., Krasowska, D., & Maciejewski, R. (2020). Helicobacter pylori Virulence Factors—Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*, *10*(1), 27. https://doi.org/10.3390/cells10010027
10. Best, L. M., Takwoingi, Y., Siddique, S., Selladurai, A., Gandhi, A., Low, B., Yaghoobi, M., & Gurusamy, K. S. (2018). Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2018*(3). https://doi.org/10.1002/14651858.CD012080.pub2
11. Bordin, D. S., Voynovan, I. N., Andreev, D. N., & Maev, I. V. (2021). Current Helicobacter pylori Diagnostics. *Diagnostics*, *11*(8), 1458. https://doi.org/10.3390/diagnostics11081458
12. Botija, G., García Rodríguez, C., Recio Linares, A., Campelo Gutiérrez, C., Pérez-Fernández, E., & Barrio Merino, A. (2021). Resistencias antibióticas y tasas de erradicación en infección por Helicobacter pylori. *Anales de Pediatría*, *95*(6), 431-437. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.10.006
13. Cardos, A. I., Maghiar, A., Zaha, D. C., Pop, O., Fritea, L., Miere (Groza), F., & Cavalu, S. (2022). Evolution of Diagnostic Methods for Helicobacter pylori Infections: From Traditional Tests to High Technology, Advanced Sensitivity and Discrimination Tools. *Diagnostics*, *12*(2), 508. https://doi.org/10.3390/diagnostics12020508
14. Elbehiry, A., Marzouk, E., Aldubaib, M., Abalkhail, A., Anagreyyah, S., Anajirih, N., Almuzaini, A. M., Rawway, M., Alfadhel, A., Draz, A., & Abu-Okail, A. (2023). Helicobacter pylori Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic,

Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics*, *12*(2), 191. https://doi.org/10.3390/antibiotics12020191

15. Fontenot, T., & E. Barber, A. (2024). Invasive and Non-Invasive Methods of Diagnosing H. pylori Infection: A Review of Current Practice. En *Towards the Eradication of Helicobacter pylori Infection - Rapid Diagnosis and Precision Treatment*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.1004779
16. González, E., Cordova Reyes, D., Abad, P., González, C., Cordero, J. J., González, E., López Dominguez, G., Pesantez, J., & Tobar Lima, D. (2024). Prevalence and Risk Factors Associated with Helicobacter pylori Antibiotic Resistance in Cuenca, Ecuador. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, *54*(1), 70-78. https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.381
17. Guo, Y., Cao, X.-S., Zhou, M.-G., & Yu, B. (2023). Gastric microbiota in gastric cancer: Different roles of Helicobacter pylori and other microbes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1105811
18. Ishibashi, F., Suzuki, S., Nagai, M., Mochida, K., & Morishita, T. (2023). Optimizing Helicobacter pylori Treatment: An Updated Review of Empirical and Susceptibility Test-Based Treatments. *Gut and Liver*, *17*(5), 684-697. https://doi.org/10.5009/gnl220429
19. Kotilea, K., Bontems, P., & Touati, E. (2019). *Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection* (pp. 17-33). https://doi.org/10.1007/5584_2019_357
20. Li, M., Gao, N., Wang, S., Guo, Y., & Liu, Z. (2023). Bibliometric analysis of *Helicobacter pylori* resistance—from 2002 to 2022. *Helicobacter*, *28*(4). https://doi.org/10.1111/hel.12983
21. Liang, B., Yuan, Y., Peng, X.-J., Liu, X.-L., Hu, X.-K., & Xing, D.-M. (2022). Current and future perspectives for Helicobacter pylori treatment and management: From antibiotics to probiotics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1042070

22. Malfertheiner, P., Camargo, M. C., El-Omar, E., Liou, J.-M., Peek, R., Schulz, C., Smith, S. I., & Suerbaum, S. (2023). Helicobacter pylori infection. *Nature Reviews Disease Primers*, *9*(1), 19. https://doi.org/10.1038/s41572-023-00431-8
23. Medakina, I., Tsapkova, L., Polyakova, V., Nikolaev, S., Yanova, T., Dekhnich, N., Khatkov, I., Bordin, D., & Bodunova, N. (2023). Helicobacter pylori Antibiotic Resistance: Molecular Basis and Diagnostic Methods. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(11), 9433. https://doi.org/10.3390/ijms24119433
24. Megraud, F., Bruyndonckx, R., Coenen, S., Wittkop, L., Huang, T.-D., Hoebeke, M., Bénéjat, L., Lehours, P., Goossens, H., & Glupczynski, Y. (2021). Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*, *70*(10), 1815-1822. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324032
25. Öztekin, M., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., & Capasso, R. (2021). Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases*, *9*(4), 66. https://doi.org/10.3390/diseases9040066
26. Roszczenko-Jasińska, P., Wojtyś, M. I., & Jagusztyn-Krynicka, E. K. (2020). Helicobacter pylori treatment in the post-antibiotics era—searching for new drug targets. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *104*(23), 9891-9905. https://doi.org/10.1007/s00253-020-10945-w
27. Said, Z. N. A., & El-Nasser, A. M. (2024). Evaluation of urea breath test as a diagnostic tool for *Helicobacter pylori* infection in adult dyspeptic patients. *World Journal of Gastroenterology*, *30*(17), 2302-2307. https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i17.2302
28. Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D. Y., Conti, M., & Tacconelli, E. (2018). Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*, *155*(5), 1372-1382.e17. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007
29. Seo, S. I., Kang, J. G., Kim, H. S., Shin, W. G., Jang, M. K., Lee, J. H., & Kim, H. Y. (2019). Risk of Peptic Ulcer Bleeding Associated with Helicobacter pylori Infection, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Low-dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Disease: A Case-control Study. *The Korean Journal of Helicobacter and*

Upper Gastrointestinal Research, *19*(1), 42-47. https://doi.org/10.7704/kjhugr.2019.19.1.42

30. Sharndama, H. C., & Mba, I. E. (2022). Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, *53*(1), 33-50. https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0
31. Silvina, L., Florez, J., & Sebastián, I. (2019). Infección por Helicobacter pylori. Frecuencia del fracaso del tratamiento de primera línea . *Medicina (Buenos Aires)*, *80*(2).
32. Sukri, A., Hanafiah, A., Mohamad Zin, N., & Kosai, N. R. (2020). Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis. *APMIS*, *128*(2), 150-161. https://doi.org/10.1111/apm.13034
33. Suzuki, S., Kusano, C., Horii, T., Ichijima, R., & Ikehara, H. (2022). The Ideal Helicobacter pylori Treatment for the Present and the Future . *Digestion*, *103*(1), 62-68. https://doi.org/10.1159/000519413
34. Zhu, Y., Wang, F., Zhou, Y., Xia, G., Dong, L., He, W., & Xiao, B. (2019). Blue laser magnifying endoscopy in the diagnosis of chronic gastritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. https://doi.org/10.3892/etm.2019.7811