



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE *HELICOBACTER PYLORI* EN  
POBLACIÓN PERUANA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE SU  
PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL

“Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Peruvian population: A  
systematic review of prevalence in the general population”

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORES:**

RODRIGO AIRTO VILLAVICENCIO SAQUE  
GRECIA DEL PILAR SÁNCHEZ PÉREZ  
CARLOS ALBERTO CHÁVEZ CRUZ

**ASESORES**

JORGE LUIS ESPINOZA RÍOS  
CÉSAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

LIMA - PERÚ

**2021**

## **JURADO**

Presidente: Dra. Coralith Marlinda Garcia Apac

Vocal: Dr. Eduar Alban Bravo Paredes

Secretario: Dr. Jose Luis Pinto Valdivia

Fecha de Sustentación: 22 de junio de 2021

Calificación: Aprobado

## **ASESORES DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

### **ASESORES**

Dr. Jorge Espinoza Ríos

Asesor Principal

ORCID: 0000-0003-4545-9969

Dr. César Loza Munarriz

Asesor

ORCID: 0000-0002-9293-8658

## **DEDICATORIA**

Queremos dedicar este trabajo a nuestras familias y amigos que nos han apoyado y acompañado en todo lo largo de esta hermosa carrera de medicina humana.

## **AGRADECIMIENTOS**

Queremos agradecer a nuestros padres por todo el apoyo brindado, a nuestros asesores por la ayuda para hacer posible este proyecto y a la Universidad Peruana Cayetano Heredia por brindarnos las herramientas necesarias para poder alcanzar nuestras metas profesionales y lograr crecer personalmente.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Los gastos como consecuencia de la ejecución y presentación del trabajo de investigación fueron financiados en su totalidad por los autores.

## **DECLARACIÓN DE LOS AUTORES**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>OBJETIVOS</b>	5
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	5
I. <b>Revisión:</b>	5
II. <b>Criterios de Selección de los estudios:</b>	5
III. <b>Fuentes de información:</b>	6
IV. <b>Extracción datos:</b>	7
V. <b>Evaluación de la calidad</b>	7
VI. <b>Análisis estadístico</b>	8
<b>RESULTADOS</b>	8
<b>DISCUSIÓN</b>	13
<b>CONCLUSIONES</b>	24
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	25
<b>TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS</b>	30
<b>ANEXOS</b>	36

## RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* es una de las infecciones bacterianas crónicas más comunes a nivel mundial y que tiene gran asociación con adenocarcinoma gástrico. Las altas tasas de resistencia encontradas en países Latinoamericanos, justifica la investigación de tasas de resistencia local, lo que podría mejorar el enfoque terapéutico y nuestras tasas de erradicación. **Objetivos:** Evaluar la prevalencia de la resistencia en Perú de *Helicobacter pylori* a los antibióticos de uso común. **Material y métodos:** Se incluirá a todos los estudios en población peruana que revelen entre sus resultados tasas de resistencia antibiótica en la terapia contra la infección por *Helicobacter pylori*. Se realizará una búsqueda sistemática de literatura hasta enero del 2021, utilizando PubMed, EMBASE, CINAHL, LILACS, GOOGLE scholarship, ClinicalTrials.gov y la base de datos de la Biblioteca Cochrane, además de aquellas fuentes que el especialista de información recomiende. **Resultados:** Para los estudios que usaron 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 los estudios que utilizan 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). **Conclusiones:** La mayoría de los estudios reportan alta resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori*, pero con resultados heterogéneos. La tasa de resistencia a tetraciclinas es muy baja y los resultados mostraron ser homogéneos.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, resistencia antibiótica, infección bacteriana, Perú, amoxicilina.

## ABSTRACT

*Helicobacter pylori* infection is one of the most common chronic bacterial infections worldwide and has a strong association with gastric adenocarcinoma. The high rates of resistance found in Latin American countries justify the investigation of rates of local resistance, which could improve the therapeutic approach and our eradication rates. **Objectives:** To evaluate the prevalence of resistance in Peru of *Helicobacter pylori* to commonly used antibiotics. **Material and methods:** All studies in the Peruvian population that reveal rates of antibiotic resistance in therapy against *Helicobacter pylori* infection among their results will be included. A systematic literature search will be carried out until January 2021, using PubMed, EMBASE, CINAHL, LILACS, GOOGLE scholarship, ClinicalTrials.gov and the Cochrane Library database, in addition to those sources that the information specialist recommends. **Results:** For studies using patients with the EUCAST cut-off point, 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 studies using EUCAST cut-off samples, 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). **Conclusions:** Conclusions: Most of the studies report high antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*, but with heterogeneous results. The resistance rate to tetracyclines is very low and the results are homogeneous.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, bacterial infection, drug, peru, amoxicillin.





## INTRODUCCIÓN

### Descripción de la afección

La infección por *Helicobacter pylori* es una de las infecciones bacterianas crónicas más comunes a nivel mundial, la cual afecta al 50% de la población<sup>1</sup>. Un metaanálisis del 2019, hecho en población latinoamericana demostró una alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, llegando a ser del 57.57% en población adulta y del 48.36% en población de niños y adolescentes, resultados que no se vieron influenciados por el sexo de las personas.<sup>2</sup> La prevalencia de esta enfermedad es bastante dispersa entre diferentes zonas geográficas, y se evidencia una clara relación inversa con el estatus socioeconómico de la población, lo que se evidencia en el estudio realizado por Aliaga et al., entre los años 2017 a 2018, en el que comparó la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos entre 2 sedes institucionales de diferentes estratos socio-económicos, encontrando una prevalencia más alta de *Helicobacter Pylori* en el Hospital Cayetano Heredia, con una prevalencia del 54,1%, a comparación de la Clínica Angloamericana, donde se reportó un 29,3% ( $p < 0,05$ ), manteniéndose esta relación en los diferentes grupos etáreos<sup>3</sup>. Así también, la prevalencia de dicha infección, entre el 2010 al 2013, a nivel de consultorios externos de la red Rebagliati (ESSALUD - Lima) y mediante pruebas de inmunoserología rápida (detección de IgM, IgG e IgA) fue del 45.5%<sup>4</sup>. Además, un estudio del 2017, realizado en población adulta de Lima mediante el uso de pruebas serológicas, encontró una prevalencia del 63.6%<sup>5</sup>. Dada su alta prevalencia, el manejo adecuado para esta infección se vuelve aún más importante; siendo en el Perú, el más usado, según Pérez et, la terapia triple convencional (amoxicilina, claritromicina y omeprazol),

elegida por el 95.5% de gastroenterólogos peruanos que participaron en el estudio<sup>6</sup>.

*Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, espiralada y microaerofílica; que cuenta con distintas enzimas que hacen posible su supervivencia en la mucosa gástrica. Una de las principales es la ureasa, cuya función es convertir la urea, presente en el jugo gástrico, en amoníaco y dióxido de carbono provocando un aumento del pH <sup>1,7</sup> favoreciendo así su supervivencia. Entre sus mecanismos de transmisión se encuentra la vía fecal-oral y gastro-oral, siendo la primera la de mayor relevancia en países en vías de desarrollo, dado la mayor probabilidad de la ingesta directa o indirecta de aguas contaminadas. Así mismo, dicha bacteria se relaciona con el desarrollo de diversas condiciones patológicas en el sistema gástrico superior, como úlcera duodenal o gástrica, linfoma, e inclusive cáncer gástrico, a consecuencia de la inflamación crónica que produce<sup>8</sup>. Por ello, la Agencia Internacional de investigación sobre el cáncer y la Organización Mundial de la Salud clasificaron en 1994, a *Helicobacter pylori* como un carcinógeno tipo I para cáncer gástrico <sup>1,9</sup>. La gran reacción inflamatoria que se produce se acompaña con producción de radicales libres en la mucosa gástrica, los cuales activan vías que se relacionan con la proliferación, la migración y mutación celular <sup>10</sup>.

El cáncer gástrico es la quinta neoplasia maligna más común y la tercera causa principal de morbilidad relacionada con el cáncer a nivel mundial, constituyendo el 9% de toda la mortalidad relacionada con el cáncer <sup>11,12</sup>. En el Perú, la incidencia de cáncer gástrico en el 2018, para ambos sexos y todas las edades, fue del 8.6%, convirtiéndola en la tercera causa más frecuente de todos los cánceres. Así mismo,

constituye la primera causa de muerte por cáncer en el Perú, con un 13.9%<sup>13</sup>. En el INEN, entre los años 2015 a 2016, la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, fue de 89.62%, cantidad sumamente elevada y preocupante por la gran diferencia con otras poblaciones a nivel mundial. De dichos casos se reportó que el 55.5 % (102 casos) provenían de Lima (Metropolitana y provincias) y Callao, mientras que el 44.5 % (81 casos), del resto del país<sup>14</sup>. Todo esto justifica tomar medidas para mejorar de manera sustancial la erradicación de *Helicobacter pylori* en la población peruana. Una de estas medidas sería la investigación de tasas de resistencia antibiótica en el Perú, con fines de mejorar el tratamiento, las tasas de erradicación y disminuir la incidencia de cáncer gástrico.

En el año 2014, se publicó una revisión sistemática hecha en Latinoamérica, donde se calculó la resistencia antibiótica específica de *Helicobacter pylori* por país en población adulta. En ella se encontró que la resistencia antibiótica entre los adultos variaba de acuerdo con el antibiótico usado y el país donde se evaluaba, sin embargo, de manera general se reportó aproximadamente un 12% de resistencia a claritromicina, 53% a metronidazol, 4% para amoxicilina, 6% para tetraciclinas, 3% para furazolidona, 15% para fluoroquinolonas y 8% para claritromicina dual y metronidazol; dichos resultados fueron muy similares a las estimaciones hechas en análisis previos<sup>15</sup>. En el Perú, se encontró durante el 2019 una tasa de resistencia bastante elevada, siendo la más prevalente la resistencia a claritromicina con un 52.3% y para levofloxacino con un 45.5%<sup>16</sup>. Dicho esto, se llegó a la conclusión de que la resistencia a los antibióticos de primera línea para combatir la infección por

*Helicobacter pylori*, es alta en las poblaciones latinoamericanas, y que, en algunos países, el uso empírico de claritromicina sin pruebas de susceptibilidad puede no ser apropiado <sup>15</sup>. Es así, que los estudios encontrados en Latinoamérica plantean un continuo reto para los médicos y enfoca la necesidad de continuar con la investigación para mejorar las tasas de erradicación.

### **Descripción de la intervención**

No se evalúa una intervención, se evalúa proporciones como estimados de diferentes estudios de intervención y de estudios observacionales.

### **Por qué es importante realizar esta revisión**

La resistencia antibiótica es un problema que ha ido en aumento durante las últimas décadas y con ello se ha visto mayores tasas de fracaso en el tratamiento. Además, la prevalencia de la resistencia cambia con el tiempo y se debe monitorizar para establecer un régimen óptimo de erradicación de primera línea en cada país. Entonces, al evaluar la distribución de la resistencia de *Helicobacter pylori* a los antibióticos de uso común en población peruana podría ayudar a disminuir el fracaso del tratamiento, y con ello aumentar tasas de erradicación, lográndose disminuir la incidencia de cáncer gástrico y otras patologías asociadas a esta infección.

Diversos estudios analizan esta problemática en distintas partes del mundo; sin embargo, frente a la falta de revisiones sistemáticas y/o metaanálisis de prevalencia de la resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en Perú, es que decidimos realizar este estudio.

## **OBJETIVOS**

Evaluar la prevalencia de la resistencia de *Helicobacter pylori* a los antibióticos de uso común en Perú.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Revisión:**

Nuestro estudio se centró en la prevalencia de la resistencia de *Helicobacter pylori* a los antibióticos, por lo que no existió un grupo de intervención o exposición. No se aplicó ninguna restricción sobre el tipo de estudio (ya sean estudios observacionales, ensayos clínicos, casos y controles, cohortes, serie de casos u otros). Se excluyó aquellos estudios que incluían población especial, explicada en los criterios de exclusión. No se limitó la búsqueda de ningún idioma. También se examinaron las referencias de los estudios incluidos y las revisiones sistemáticas anteriores sobre el tema para incluir publicaciones relevantes. Se incluyeron los estudios que informaron datos sobre la prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori* sin importar el método de obtención de datos.

### **Criterios de Selección de los estudios:**

#### **Criterios de inclusión:**

Los criterios de elegibilidad para los estudios de resistencia a los antibióticos incluyeron aquellos que trabajaban con pacientes diagnosticados de *Helicobacter pylori*, basado en al menos uno de los métodos de diagnóstico estándar (prueba rápida de ureasa, histología, cultivo, prueba de aliento C14 ó C13 o antígeno de *Helicobacter pylori*).

## **Criterios de exclusión**

Se excluyeron los artículos si la edad media o mediana del participante era menor de 18 años; o si involucró población especial (niños, personas con diabetes mellitus, en hemodiálisis, etc.); o si el estudio fue un artículo de revisión o una carta al editor.

Si los textos completos carecieran de información importante relacionada con los criterios de inclusión o exclusión, contactamos a los autores correspondientes para aclarar su elegibilidad.

## **Fuentes de información:**

Realizamos una búsqueda sistemática de la literatura hasta enero del 2021, utilizando PubMed, EMBASE, CINAHL, LILACS, GOOGLE scholarship, SCIELO, ClinicalTrials.gov, la base de datos de la Biblioteca Cochrane y las tesis de pre y postgrado de universidades peruanas, además de aquellas fuentes que el especialista de información recomiende. Se incluyeron todos los artículos realizados en población peruana, publicados y no publicados, sin restricción de idioma, fecha, ni estado de publicación. Revisamos la bibliografía de los estudios incluidos y de cualquier otra revisión sistemática que sea relevante.

Buscamos mediante los siguientes términos MesH: “*Helicobacter pylori* infection” y “ H pylori infection,”) and (“antibiotic”, “resistance” “antibiotic resistance”, “prevalence”, “drug resistance”, “antimicrobial resistance” “antimicrobial resistance prevalence” and “drug resistance prevalence”) y los siguientes términos DECS “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. Para buscar estudios adicionales, se examinaron artículos similares o relacionados, además de las referencias de cada uno de los estudios incluidos.

### **Extracción datos:**

Utilizamos un formulario de extracción de datos, creado por los autores, para recopilar información pertinente que cumpla con los objetivos del estudio: como año de publicación, fecha de inicio y finalización del estudio, características de los participantes (incluidos diagnósticos clínicos o histológicos, mediana o media de la edad y sexo), método diagnóstico de prueba de susceptibilidad (dilución en agar, E-test, difusión en disco o reacción en cadena de la polimerasa), el número de pacientes incluidos y el número de pacientes con resistencia a diferentes antibióticos. Si un estudio utilizó diferentes antibióticos dentro de la misma clase, por ejemplo, quinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino o moxifloxacino) o tetraciclina / minociclina, se consideraron iguales a los efectos del análisis de la tasa de resistencia a los antibióticos. La información fue extraída por cada uno de los autores, y posteriormente verificada por todos los investigadores en conjunto.

### **Evaluación de la calidad**

Los artículos seleccionados fueron evaluados en términos de riesgo de sesgo (risk of bias) siguiendo la escala Hoy et al. que está validada para estudios de prevalencia<sup>17</sup>. Se utilizó la tabla GRADE para evaluar la certeza de los resultados obtenidos de los grupos analizados<sup>18</sup>.

### **Análisis estadístico**

Los estudios que proporcionaron datos sobre la resistencia de los antibióticos en base a puntos de corte EUCAST se incluyeron en el metaanálisis, el cual fue realizado mediante el cálculo de la prevalencia combinada de resistencia para cada grupo de antibiótico mediante un modelo de efectos mixtos (que incluye al modelo de efectos aleatorios y fijos) con el software Stata SE17. La heterogeneidad se evaluó con la prueba Q e  $I^2$ . La heterogeneidad significativa se definió como  $I^2 > 40\%$  y  $P < 0,05$ . En aquellos grupos que contenían más de 3 estudios por antibiótico evaluado se realizó un diagrama de efectos o forest plot.

## **RESULTADOS**

### **Selección de estudios:**

Se encontraron 3687 artículos en diversas fuentes, de las cuales fueron excluidos artículos duplicados y aquellos que no cumplían los criterios de inclusión, o los que presentaban criterios de exclusión. Esto se aprecia en la Figura 1.

### **Características de los estudios:**

Después de la selección por título y resumen, se aplicó los criterios de inclusión y exclusión al texto completo. Se incluyeron 11 estudios para revisión de texto completo (2 estudios se excluyeron por dar resultados de resistencia sin pruebas de susceptibilidad); quedando 9 estudios para la revisión sistemática y 7 para el metaanálisis por utilizar el punto de corte EUCAST.

Las principales características de los estudios incluidos y la evaluación de la calidad se resumen en la Tabla 1. Todos los estudios tenían un diseño transversal y con un sesgo, según los criterios Hoy, de bajo a moderado. La resistencia se evaluó



mediante los métodos de microdilución, difusión en disco, E test y PCR. Los antibióticos evaluados en los estudios incluidos en esta revisión fueron: Amoxicilina, Claritromicina, Metronidazol, Quinolonas, Tetraciclinas y Rifampicina.

### **Definición de prevalencia de resistencia de helicobacter pylori:**

En primer lugar, la resistencia se define como el crecimiento bacteriano a una concentración de antibiótico superior al punto de corte de EUCAST. En segundo lugar, la definición de prevalencia de resistencia no se encuentra estandarizada, lo que se ve reflejado en la heterogeneidad de los reportes de la misma. Los artículos presentaron la resistencia en base a muestras o pacientes, y su definición de resistencia fue a partir de puntos de corte MIC EUCAST u otros puntos de corte o resultados de PCR. Dichas diferencias generan una gran dificultad para su comparación puesto que para cada paciente puede existir más de una muestra o por tener diversos puntos de corte para ser denominados resistentes, es por ello que se decidió agrupar los estudios de acuerdo a sus similitudes en la presentación de resultados para cada uno de los antibióticos analizados, obteniendo 5 grupos: estudios que consideran pacientes con punto de corte EUCAST, estudios que consideran muestras con punto de corte EUCAST, estudios que consideran pacientes con punto de corte diferente a EUCAST, estudios que consideran muestras con punto de corte diferente a EUCAST, y estudios que consideran pacientes y definen resistencia en base a PCR.

### **Prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori*:**

En esta revisión sistemática y metaanálisis, se logró encontrar resultados de prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori* frente a 6 antibióticos en población peruana, donde están incluidos aquellos que son utilizados tanto en primera y segunda línea. Estos son los siguientes: amoxicilina, claritromicina, metronidazol, quinolonas (más usado: levofloxacino), tetraciclina y rifampicina.

Se describen los promedios ponderados con el modelo mixto (combinación del método aleatorio y el método de efectos fijos) de aquellos estudios que consideraron los puntos de corte EUCAST y que son presentados en la tabla número 2, ya que este punto de corte nos permite comparar nuestros resultados con los datos reportados en otros países o regiones. De dicho análisis se evidenció heterogeneidad entre los estudios para cada grupo de antibiótico (no se incluyó a la rifampicina puesto que el número de estudios no lo permitió), a excepción de lo observado de las tetraciclinas. Cabe resaltar que cada uno de los grupos estudiados contenía pocos estudios. El cálculo de la heterogeneidad se valoró mediante la prueba Q de Der Simonian y Laird. El valor obtenido para dicho estadístico en cada caso concreto se confrontó con la distribución teórica correspondiente, obteniéndose así un valor de significación que permite rechazar ( $p < 0,05$ ) o aceptar ( $p > 0,05$ ) la hipótesis de homogeneidad. Las tablas de forrest plot incluidas fueron hechas a partir de los grupos que estaban conformados por 3 estudios (quinolonas, metronidazol y tetraciclinas). Por otro lado, los estudios que no usaron punto de corte EUCAST, se reportaron con sus valores individuales de resistencia antibiótica como parte de la revisión sistemática.

Para amoxicilina se obtuvo un 14 % en el grupo de estudios que consideran pacientes con punto de corte EUCAST (IC 95%, 6% - 25%), y heterogeneidad entre los dos estudios ( $p < 0.05$ ). Se obtuvo un 57% (IC 95%, 51% - 63%) en los estudios que consideran muestras con punto de corte EUCAST, además de heterogeneidad entre estos ( $p < 0.05$ ). Finalmente se encontró solo un estudio de pacientes analizados con corte diferente a EUCAST donde se reportó una resistencia del 7%<sup>21</sup>.

Para la claritromicina, se obtuvo 43% (IC 95%, 30% - 57%) en el grupo de estudios que consideraron pacientes con punto de corte EUCAST, además de heterogeneidad; 35% (IC 95%, 30% - 41%) en el grupo de estudios que consideran muestras con punto de corte EUCAST, y heterogeneidad entre los estudios. Además, para las muestras con punto de corte diferente a EUCAST, la resistencia fue del 50% en 1996 y de 27% en 2003<sup>16, 19</sup>; del 34% en 1 estudio que consideró pacientes en base a resultados de PCR<sup>25</sup>; y del 4.2% en otro estudio que consideró pacientes con punto de corte diferente a EUCAST<sup>20</sup>.

Para el metronidazol se obtuvo un 58% (IC 95%, 22% - 90%) de resistencia en los estudios que consideraron pacientes con puntos de corte EUCAST, además de heterogeneidad (Gráfico 1). Se encontró un 67% de resistencia (IC 95%, 62% - 72%) de aquellos estudios que consideraron muestras con puntos de corte EUCAST, además de heterogeneidad. Para las muestras con punto de corte diferente a EUCAST, la resistencia fue del 61% en 1996 y de 52% en 2003<sup>19,21</sup>.

Para las quinolonas se obtuvo un 51% (IC 95%, 38% - 64%) de resistencia en los estudios que consideraron pacientes con puntos de corte EUCAST y

heterogeneidad; 55% (IC 95%, 33% - 76%) en aquellos que consideraron muestras con puntos de corte EUCAST, intervalos amplios y heterogeneidad (Gráfico 2). Por otra parte, se encontró un solo estudio del 68% que consideró pacientes y definió resistencia en base a resultados de PCR <sup>27</sup>.

Para la tetraciclina, 4% (IC 95%, 2% - 7%) de resistencia en los estudios que consideran muestras con punto de corte EUCAST, coincidencia de intervalos y no heterogeneidad ( $p > 0.05$ ) (Gráfico 3). Además, se obtuvo 6.7% para 1 estudio que consideró pacientes con punto de corte EUCAST.

Para la rifampicina se encontró 38.50% de resistencia para pacientes con puntos de corte EUCAST, mientras que 46.1% en otro que consideró muestras con puntos de corte EUCAST.

Se realizó la puntuación GRADE (Anexo 1) para determinar la calidad de la evidencia de los resultados obtenidos en los grupos analizados con puntos de corte EUCAST, donde se evidenció una certeza muy baja para todos nuestros resultados, a excepción del grupo de tetraciclinas donde el resultado fue de baja certeza.

### **Riesgo de Sesgo:**

Se aplicaron a cada uno de los estudios la tabla de Hoy para ver su riesgo de sesgo, de los cuales 5 estudios presentaron riesgo moderado y 4, riesgo bajo. La escala aplicada se encuentra validada para estudios de prevalencia, y debido a que todos los estudios incluidos en esta revisión fueron de este tipo, fue utilizada. Esta escala cuenta de 9 ítems, de los cuales, los 4 primeros evalúan la validación externa y los otros 5, la validación interna. La mayoría de los estudios seleccionados obtuvieron

puntuaciones bajas en la validación externa, y resultados variables en la validación interna. (anexo 2).

## **DISCUSIÓN**

Esta revisión sistemática y metaanálisis sobre la resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en el Perú se ha logrado obtener información relevante, sin embargo, cabe señalar que aún hay un número limitado de estudios y que en su totalidad fueron realizados en Lima. Así también se evidencia, mediante la aplicación de la tabla de Hoy, que los estudios presentaron un riesgo de sesgo entre leve a moderado. Además, la puntuación GRADE aplicada, mostró una certeza muy baja para nuestros resultados, a excepción del grupo de tetraciclinas donde el resultado fue de baja certeza, sin embargo, la obtención de estos datos es importante para nuestro medio por la alta prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*. Esto nos demuestra que se requiere mayor investigación para lograr dar directrices certeras en la población peruana en las intervenciones de manejo para esta enfermedad tan prevalente.

### **Amoxicilina:**

Para amoxicilina se obtuvo un 14 % en el grupo de estudios que consideran pacientes con punto de corte EUCAST (IC 95%, 6% - 25%), donde la heterogeneidad entre los estudios fue elevada ( $p < 0.05$ ). Esta heterogeneidad entre los estudios de Valdivieso (2016) y Guzmán (2019) podría explicarse, en primer lugar, por las diferentes pruebas de susceptibilidad realizadas (E-test y Microdilución, respectivamente). En segundo lugar, en el estudio realizado por Valdivieso (2016), los pacientes recibieron previamente tratamiento y solo los que

fracasaban a este se consideraron para el análisis de susceptibilidad, mientras que para Guzmán (2019) todos los pacientes enrolados en el estudio que eran *Helicobacter pylori* positivo fueron incluidos. Por último, se encontró que la población incluida en este último estudio se realizó en una sola clínica privada (44 pacientes), mientras que Valdivieso incluyó a pacientes de distintos distritos de Lima (13 pacientes).

Se obtuvo un 57% (IC 95%, 51% - 63%) en los estudios que consideraron muestras con punto de corte EUCAST, donde también se encontró heterogeneidad entre estos ( $p < 0.05$ ). Esta podría explicarse, en primer lugar, por el diferente número de muestras incluidas: 219 muestras para Chu Mendoza (2021), mientras que 76 muestras para Boehnke F. (2017). En segundo lugar, se evidenció que el método de identificación de resistencia fue diferente, ya que Chu Mendoza utilizó la técnica de microdilución en caldo, mientras que Boehnke F., tiras de E-test. Por último, no se encontró en los datos obtenidos por Boehnke F. (2017), la localización o las características del tejido para la obtención de las muestras, mientras que Chu Mendoza (2021) sí especificó las zonas de obtención de sus muestras por paciente, siendo 3 por cada uno de ellos.

Finalmente se encontró solo un estudio de pacientes analizados con corte diferente a EUCAST donde reportaron una resistencia del 7%<sup>21</sup>.

Según el consenso español sobre la terapia contra *Helicobacter pylori* se encuentra que la amoxicilina es uno de los antibióticos más eficaces y es por ello que es incluido en la mayoría de los tratamientos<sup>29</sup>. Probablemente porque la resistencia

de *Helicobacter pylori* a la amoxicilina generalmente permanece baja, aproximadamente entre el 1% y el 3%<sup>30, 31, 32, 33, 34</sup>.

En un metaanálisis realizado a nivel de Latinoamérica se ha encontrado que la variación de la resistencia es bastante amplia, que van en un rango de 0% a 38%, siendo las resistencias más elevadas las de Brasil (38%) y Colombia (20.5%)<sup>35, 36, 37</sup>. De manera similar a este metaanálisis, hay valores tan altos como del 57%, así como del 14%. Todo ello se contrasta con lo publicado por Megraud donde informa que, para 18 estudios en Europa, Medio oriente y USA la tasa de resistencia está entre el 0 al 0.9%<sup>38</sup>.

La resistencia antibiótica encontrada en el 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 gran dispersión de datos entre los artículos, no nos permite concluir una tasa de resistencia certera en comparación a otros países. Algunas posturas atribuían la resistencia a alteraciones genéticas, pero en los estudios encontrados no hubo una asociación significativa con la resistencia antibiótica<sup>28</sup>.

### **Claritromicina:**

Para la claritromicina, se obtuvo 43% (IC 95%, 30% - 57%) en el grupo de estudios que consideran pacientes con punto de corte EUCAST, mientras que un 35% (IC 95%, 30% - 41%) en el grupo de estudios que consideraron muestras con punto de corte EUCAST. La heterogeneidad ( $p < 0.05$ ) entre los estudios de Valdivieso (2016) y Guzmán (2019), así como la de los estudios de Boehnke F. (2017) y Chu Mendoza (2021), podría explicarse por lo ya detallado en el análisis de amoxicilina.

Además, para muestras con punto de corte diferente a EUCAST, la resistencia fue del 50% en 1996 y de 27% en 2003, estudios que consideraron un punto de corte de 0.125 ugr/ml, el que es menor al de EUCAST <sup>19, 22</sup>. Este valor elevado de resistencia, para los años en los que se hicieron estos estudios, probablemente se explica por la sobreestimación de los resultados, al usar un valor inferior al de EUCAST. Si los estudios hubiesen utilizado el punto de corte estándar, probablemente la prevalencia de la resistencia hubiese sido menor. Así también se encontró otro estudio que utilizó a pacientes con un punto de corte distinto (4 ugr/ml), que reporta una baja prevalencia de resistencia (4.2%); esto se podría explicar por una infraestimación de la resistencia, por ser un punto de corte mayor al usado en EUCAST <sup>25</sup>. Por último, se obtuvo un 34% para el estudio que consideró pacientes y definió sus resultados por PCR <sup>26</sup>.

Entre los años 2012 al 2016, el metaanálisis de la OMS reportó una prevalencia en la resistencia a claritromicina del 20% en la región de las Américas, del 32% en la región del Mediterráneo Oriental, del 28% en la región de Europa, del 21% en el Sudeste de Asia, y del 35% en la Región del Pacífico Occidental, mientras que un metaanálisis hecho en Latinoamérica entre los años 1988 al 2011 fue del 12% <sup>40, 36</sup>. A pesar de la muy 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 ha jugado un papel importante, ya que la prevalencia de cepas resistentes ha ido aumentando desde la época de 1990, donde se mostraba una baja prevalencia, desde un 1% a un 8%, mientras que aproximadamente en el 2016 se han reportado tasas entre el 16 al 24% <sup>41</sup>; relación reflejada en los resultados de nuestro estudio. Esta creciente prevalencia de la resistencia a claritromicina es



probablemente el principal factor para el aumento del fracaso de terapias contra *Helicobacter pylori* tradicionales basadas en claritromicina que no hacen un seguimiento por cultivo en el tiempo<sup>44, 46</sup>.

Según Crowe et al y el consenso de Toronto se recomienda que la claritromicina debe utilizarse sólo en áreas con baja resistencia conocida (<15%) o cuando en las zonas a aplicar la terapia ha demostrado una erradicación mayor al 85%<sup>39, 42, 43</sup>. Esto es porque el éxito de la terapia depende en gran parte de la susceptibilidad de la bacteria a dicho antibiótico, lo que se corrobora con otro metaanálisis, que en pacientes tratados con terapia triple basada en claritromicina, las tasas de erradicación en cepas sensibles fue del 90% mientras que en cepas resistentes, del 22%<sup>44</sup>. Es así que cuando la terapia utilizada con claritromicina no ha tenido éxito, no se recomienda que las terapias posteriores contengan claritromicina.<sup>39, 28</sup> Por todo lo expuesto y relacionado a los estudios peruanos encontrados y analizados en este trabajo, probablemente la claritromicina no cumpla con los estándares para ser la base de la terapia contra *Helicobacter pylori* en la población estudiada. Sin embargo, se ha sugerido que para zonas con alta resistencia la adición de subsalicilato de bismuto a la terapia triple<sup>45</sup> podría ser una opción, no obstante, el estudio de Hinostrosa D. et al no encontró una diferencia significativa entre el bismuto agregado a la terapia triple con respecto a placebo con terapia triple, pero sí encontró que el bismuto podría mejorar de manera significativa la tolerancia a algunos efectos adversos<sup>47</sup>.

### **Quinolonas:**

Para las quinolonas se obtuvo un 51% (IC 95%, 38% - 64%) de resistencia en los estudios que consideraron pacientes con puntos de corte EUCAST (Valdivieso, 2016 y Guzmán, 2019). La heterogeneidad entre estos estudios podría explicarse por lo ya antes expuesto para la amoxicilina. Así mismo, se obtuvo un 55% (IC 95%, 33% - 76%) en aquel grupo que consideró muestras con puntos de corte EUCAST, donde la amplitud del intervalo de confianza se explicaría por la heterogeneidad entre los estudios. Esta podría explicarse, en primer lugar, por el número de muestras incluidas: 219 muestras para Chu Mendoza (2021), 76 muestras para Boehnke F. (2017) y 95 muestras para Mochizuki (2011). En segundo lugar, se evidencia que el método de identificación de resistencia fue diferente, ya que Chu Mendoza solo utilizó la técnica de microdilución en caldo, mientras que Boehnke F., tiras de E-test y Mochizuki (2011), la técnica de difusión en disco y microdilución. Por último, no se encontró en los datos obtenidos por Boehnke F. (2017) ni por Mochizuki (2011), la localización o las características del tejido para la obtención de las muestras, a diferencia de Chu Mendoza (2021).

Por otra parte, se encontró un solo estudio del 68% que consideró pacientes y definió resistencia en base a resultados de PCR <sup>27</sup>.

A nivel de países americanos, un metaanálisis realizado por la OMS refiere un aumento progresivo de la resistencia a levofloxacino del periodo 2009-2011 con 11% a un 19% entre el 2012-2016<sup>40</sup>. Entre los años 2012 al 2016, dicho metanálisis reportó una prevalencia en la resistencia al levofloxacino del 19% en la región de las Américas, del 24% en la región del Mediterráneo Oriental, del 12% en la región

de Europa, del 29% en el Sudeste de Asia, del 31% en la Región del Pacífico Occidental y del 15% en Latinoamérica; sin embargo, estos valores son claramente inferiores a lo encontrado en nuestro estudio, que pese a su muy baja certeza sigue indicándonos una probable elevada resistencia asociada a quinolonas. Esto podría explicarse por una posible resistencia asociada al uso indiscriminado de este antibiótico.

Según Liao et al, se ha encontrado que en las terapias triples y cuádruples con levofloxacino aplicadas a cepas sensibles llegan a una tasa de erradicación del 97% para ambas terapias; mientras que, para cepas resistentes, la tasa de erradicación se reduce al 71% para la terapia cuádruple y al 38% para la terapia triple. Lo que nos indica que la terapia de fluoroquinolonas es bastante eficaz cuando la resistencia es menor del 12%; sin embargo, cuando se agrega bismuto a la terapia, la eficacia se mantiene incluso cuando la resistencia llega al 25%<sup>48</sup>. Al encontrar, en este estudio, tasas de resistencia superiores a estos límites, probablemente, las terapias que incluyan levofloxacino puedan no ser efectivas en nuestro medio.

Las mutaciones más relacionadas con la resistencia a levofloxacino se dan en los genes que codifican la DNA girasa (gyr A y gyr B) y la topoisomerasa IV (par C y par E). 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 gyr A<sup>29</sup>.

### **Metronidazol:**

Para el metronidazol se obtuvo un 58% (IC 95%, 22% - 90%) de resistencia en los estudios que consideraron pacientes con puntos de corte EUCAST. La

heterogeneidad entre estos 3 estudios (Berg, 1997; Valdivieso, 2016; y Guzmán, 2019) se deben, principalmente, por la diferencia en sus métodos de susceptibilidad (Microdilución para Berg, 1997 y Guzmán, 2019 y E-test para Valdivieso, 2016) o porque para Valdivieso (2016), los pacientes recibieron previamente tratamiento y solo los que fracasaban a este eran ingresados para el análisis de susceptibilidad, mientras que para Berg (1997) y Guzmán (2019) todos los pacientes fueron evaluados con un test de resistencia. La población que utilizaron fue escasa para los 3 estudios (24 para Berg, 13 para Valdivieso y 44 pacientes para Guzmán). Todas estas diferencias en cada uno de los estudios incluidos se reflejan en un intervalo de confianza amplio para el promedio ponderado encontrado.

Así también, se encontró un 67% de resistencia (IC 95%, 62% - 72%) de aquellos estudios que consideraron muestras con puntos de corte EUCAST. La heterogeneidad estuvo presente, lo que se demostró con un  $p < 0.05$ . Las diferencias que explicaría esta heterogeneidad, entre Boehnke F. (2017) y Chu Mendoza (2021), podría explicarse por lo ya detallado en el análisis de Amoxicilina. Finalmente, para las muestras con punto de corte diferente a EUCAST, la resistencia fue del 61% en 1996 y del 52% en el 2003<sup>19, 21</sup>. El punto de corte utilizado para estos estudios fue de 4 ug/mL, valor inferior al actual punto de corte EUCAST, lo que nos indicaría una posible sobreestimación del valor de la resistencia para dicha época.

La resistencia a metronidazol es de las más infrecuentes en bacterias anaerobias, a excepción de *Helicobacter pylori*, donde en pacientes occidentales se reportan tasas de resistencia que van desde el 10 al 30%<sup>49,50</sup>; sin embargo, este resultado es menor al de la población latina (53%). Respecto a nuestro metanálisis, se ha encontrado

que los valores de resistencia son 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 certera con los valores en otros países.

En un metanálisis se ha encontrado 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, por lo que resistencias del 60% podrían disminuir en 30% la erradicación<sup>52</sup>. En el Perú, el uso de metronidazol es frecuentemente usado como terapia para muchas enfermedades; se postula que estas dosis podrían ser suficientes para inhibir parcialmente el crecimiento de *Helicobacter pylori* susceptible al metronidazol, mas no para 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>53</sup>.

### **Tetraciclinas:**

Para la tetraciclina, se encontró 4% (IC 95%, 2% - 7%) de resistencia en los estudios que consideraron muestras con punto de corte EUCAST, donde en el análisis se ve coincidencia de los intervalos de confianza, y un  $p > 0.05$  que nos permite aceptar la hipótesis de homogeneidad. Su principal similitud es el método de susceptibilidad utilizado, que fue el de microdilución para los 3 estudios (Vasquez, 1996; Boehnke F., 2017; y Chu Mendoza, 2021).

Además, se obtuvo 6.7% para 1 estudio que consideró pacientes con punto de corte EUCAST. Este valor es similar al encontrado para los estudios en el grupo de

muestras, sin embargo, no se puede llegar a un análisis estadístico más profundo al ser solo un estudio.

Nuestros valores, a pesar de su baja certeza, fueron similares a lo reportado en Latinoamérica, donde va entre 6% y 14% <sup>53</sup>. Una de las razones podría ser el poco uso de este antibiótico al ser un tratamiento de segunda o tercera línea en la erradicación de *Helicobacter pylori*. La baja resistencia a tetraciclinas podría ser una buena opción de tratamiento en los esquemas que incluyan dicho antibiótico, lo cual se ve reflejado en los resultados que encontró Barreda et al con el uso de la terapia basada en doxiciclina, furazolidona y bismuto en la que se encontró una erradicación del 95,2% comparado con el 83,9% de la terapia triple convencional, con un valor significativo de  $p < 0,005$  <sup>54</sup>.

### **Rifampicina:**

Para este antibiótico no se realizó un análisis estadístico puesto que el número de estudios encontrados fue limitado; teniendo solo un estudio para pacientes y un solo estudio para muestras.

Los resultados de resistencia antimicrobiana para Rifampicina en base a pacientes y muestras son similares entre sí, con 38.5% (1 estudio) y 46.1% (1 estudio) respectivamente.

El uso de este antibiótico suele 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 las rifampicinas, por lo que se requieren más estudios.

**Limitaciones del estudio:**

La heterogeneidad estuvo presente entre la mayoría de los estudios evaluados en los distintos grupos de antibióticos que consideraron puntos de corte EUCAST, a excepción del grupo de las tetraciclinas. Esto se podría explicar ya que la metodología aplicada en los estudios para determinar la resistencia en los diferentes grupos antibióticos solía ser distinta, a excepción de las tetraciclinas. Así mismo, la población evaluada solía ser reducida (poco representativa); además de que algunos estudios mostraban sus resultados en base a muestras, y otros en base a pacientes, por lo que no eran comparables.

Los datos reportados son proporciones (%) de diferentes estudios publicados, y no representan una muestra aleatoria o representativa de la población de pacientes con *Helicobacter Pylori* o una muestra representativa o aleatoria de la población de muestras de estudios enviados para evaluar la resistencia. Por lo tanto, nuestros resultados no reflejan una tasa de prevalencia de resistencia a los antibióticos de uso local a nivel poblacional, es solo una descripción ponderada de datos publicados.

## 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:**

Las fuentes de financiamiento de los estudios aquí resumidos fueron diversas, y en su mayoría provenientes de organizaciones foráneas o globales que se unieron instituciones nacionales.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 175-86.
2. Curado, M. P., de Oliveira, M. M., & de Araújo Fagundes, M. (2019). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology*, 60, 141–148.
3. Aliaga Ramos J, Cedrón Cheng H, Pinto Valdivia J. Comparación de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia entre dos instituciones de diferentes estratos socioeconómicos en el periodo 2017-2018. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019;39(3):211-4.
4. Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H, Chacaltana Mendoza A, Guzmán Calderón E, Dávalos Moscol M, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. *Rev Gastroenterol Perú*. 2016;36(1):49-55.
5. Escala Perez-Reyes AY, Jiménez Carranza AE, Bussalleu Rivera A. ¿Cómo manejan la infección por *Helicobacter pylori* los médicos gastroenterólogos del Perú? Estudio basado en una encuesta realizada en el 2014. *Rev Gastroenterol Peru*. 2015;35(4): 295-305.
6. Pareja Cruz A, Navarrete Mejía PJ, Parodi García JF. Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta de Lima, Perú 2017. *Horizonte Médico*. 2017;17(2):55-8.
7. McColl, K. E. L. *Helicobacter pylori* Infection. *New England Journal of Medicine*. 2010, 1597–1604
8. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T., Bazzoli, F., Gensini, G. F., Gisbert, J. P., Graham, D. Y., Rokkas, T., El-Omar, E. M., Kuipers, E. J., & European *Helicobacter* Study Group (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 61(5), 646–664.
9. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127–31.
10. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. 2. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347–53. / 4. *Rev Col Gastroenterol* vol.24 no.3 Bogotá July/Sept. 2009, William Otero Regino, MD (1), Martín A. Gómez MD (2), Denny Castro MD, Carcinogénesis gástrica.
11. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.

12. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136:359–386
13. Globocan 2018 - Home [Internet]. [citado 27 de Octubre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
14. Fiorella, Z. (2015). Estimación de la prevalencia de *Helicobacter pylori* como agente carcinógeno en pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú 2015-2016. *Unmsm.Edu.Pe*. <https://doi.org/https://hdl.handle.net/20.500.12672/8655>.
15. David, Consuelo, S., & Iván, J. (2014). Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Latin America and the Caribbean. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 29(3), 218–227.
16. Guzmán J, Castillo D, Ojeda M, Sauvain M. 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.
17. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, 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.
18. Brignardello-Petersen, R., Bonner, A., Alexander, P. E., Siemieniuk, R. A., Furukawa, T. A., Rochweg, B., ... Guyatt, G. H. (2018). Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 93, 36–44.
19. Vasquez, A., Valdez, Y., Gilman, R. H., McDonald, J. J., Westblom, T. U., Berg, D., Mayta, H., & Gutierrez, V. (1996). 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*, 34(5), 1232–1234.
20. Berg, D. E., Gilman, R. H., Lelwala-Guruge, J., Srivastava, K., Valdez, Y., Watanabe, J., Miyagi, J., Akopyants, N. S., Ramirez-Ramos, A., Yoshiwara, T. H., Recavarren, S., & Leon-Barua, R. (1997). *Helicobacter pylori* populations in Peruvian patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 25(5), 996–1002.
21. Soto, G., Bautista, C. T., Roth, D. E., Gilman, R. H., Velapatiño, B., Ogura, M., Dailide, G., Razuri, M., Meza, R., Katz, U., Monath, T. P., Berg, D. E., Taylor, D. N., & Gastrointestinal Physiology Working Group in Peru (2003). *Helicobacter pylori* reinfection is common in Peruvian

- adults after antibiotic eradication therapy. *The Journal of infectious diseases*, 188(9), 1263–1275.
22. Mochizuki Tamayo, Humberto, & Noriega Aldave, Adrián Pedro. (2011). Determinación de la susceptibilidad de cepas de *Helicobacter pylori* a Levofloxacin en formato pequeño y método de difusión en disco usando Agar yema de huevo. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 31(3), 224–229.
  23. Valdivieso M, Bussalleu A, Sexton R, 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.
  24. Boehnke, K. F., Valdivieso, M., Bussalleu, A., Sexton, R., Thompson, K. C., Osorio, S., Novoa Reyes, I., Crowley, J. J., Baker, L. H., & Xi, C. (2017). Antibiotic resistance among *Helicobacter pylori* clinical isolates in Lima, Peru. *Infection and drug resistance*, 10, 85–90.
  25. Herdert Martín Albán Olaya, Carmen Medina Rodríguez, & Tito Urquiaga Melquiades. (2018). Incidencia de resistencia a tratamiento convencional de *Helicobacter pylori*, en una población adulta de Cajamarca. *Revista Caxamarca*, 17(1-2).
  26. Bilgiler, C., Thannesberger, J., Ojeda Cisneros, M., Boehnke, K., Wu, J., Xi, C., Bussalleu Rivera, A., & Steininger, C. (2020). Antimicrobial Resistance of *Helicobacter pylori* in Gastric Biopsy Samples from Lima/Peru. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 10.1089/mdr.2020.0241.
  27. Reyes, L., & Erika, L. (2018). Tasa de Erradicación y Resistencia al Tratamiento para Infección Por *Helicobacter pylori* en pacientes del Hospital Apoyo-Pichanaki en el Año 2018. *Uroosevelt.edu.pe*.
  28. Mendoza, C. (2021). Caracterización molecular de la resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos del Hospital y la Clínica Médica Cayetano Heredia. *Upch.edu.pe*
  29. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, Cuadrado-Lavín A, Elizalde JI, Gene E, Gomollón F, Lanas Á, Martín de Argila C, Mearin F, Montoro M, Pérez-Aisa Á, Pérez-Trallero E, McNicholl AG. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec;**39**(10):697-721. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003. Epub 2016 Jun 21. Erratum in: *Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;**40**(5):378.
  30. 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.
  31. Loo VG, Fallone CA, De Souza E, et al. In-vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to ampicillin, clarithromycin, metronidazole and omeprazole. *J Antimicrob Chemother* 1997;**40**:881–883.

32. Lahaie RG, Gaudreau C. Helicobacter pylori antibiotic resistance: trends over time. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:895–899.
33. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for Helicobacter pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:895–905.e5.
34. Cheung J, Morse AL, Goodman KJ, 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.
35. Ortiz AP, Ribeiro ML, Borges YH, Vitiello L, Bueno M, Mendoca S, et al. Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factor in Helicobacter pylori clinical isolates. *BMC Gastroenterology* 2003; 3: 20.
36. Martínez M, Julián David, Henao R, Sandra Consuelo, & Lizarazo R, Jorge Iván. (2014). Resistencia antibiótica del Helicobacter pylori en América Latina y el Caribe. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 29(3), 218-227.
37. Vásquez A, Valdez Y, Gillman RH, McDonald JJ, Westblom TU, Bergg D, 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.
38. Megraud FH. Pylori antibiotic resistance: Prevalence, Importance, and advances in testing. *GUT* 2004; 53: 1374-1384.
39. Fallone, C. A., Chiba, N., van Zanten, S. V., Fischbach, L., Gisbert, J. P., Hunt, R. H., Jones, N. L., Render, C., Leontiadis, G. I., Moayyedi, P., & Marshall, J. K. (2016). The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*, 151(1), 51–69.e14.
40. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018 Nov;155(5):1372-1382.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007. Epub 2018 Jul 7. PMID: 29990487; PMCID: PMC6905086.
41. Agudo S, Perez-Perez G, Alarcon T, 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.
42. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212.
43. Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med* 2019; 380:1158.

44. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, 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.
45. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:89.
46. Venerito M, Krieger T, Ecker T, 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.
47. Hinostroza Morales, Dennis, & Díaz Ferrer, Javier. (2014). Adición de subsalicilato de Bismuto a la terapia triple erradicadora de la infección por *Helicobacter pylori*: efectividad y efectos adversos. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 34(4), 315-320.
48. Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18:373–377
49. Results of a multicentre European survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. European Study Group on Antibiotic Susceptibility of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:777.
50. Mégraud F, Lehn N, Lind T, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2747.
51. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, et al. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002; 31:128–139.
52. 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, non-inferiority, phase 3 trial . *Lancet* 2011 ; 377 : 905 – 13.
53. Camargo MC, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA , Hernández-García T, Candia R , Bruce MG, Rabkin CS. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):485-95.
54. Barreda Costa CS, Barriga Briceño JA, Piccini Larco JR. Efectividad de un nuevo régimen simplificado en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Estudio prospectivo realizado en una clínica privada de Lima Metropolitana. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017;37(3): 225-30.

## TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

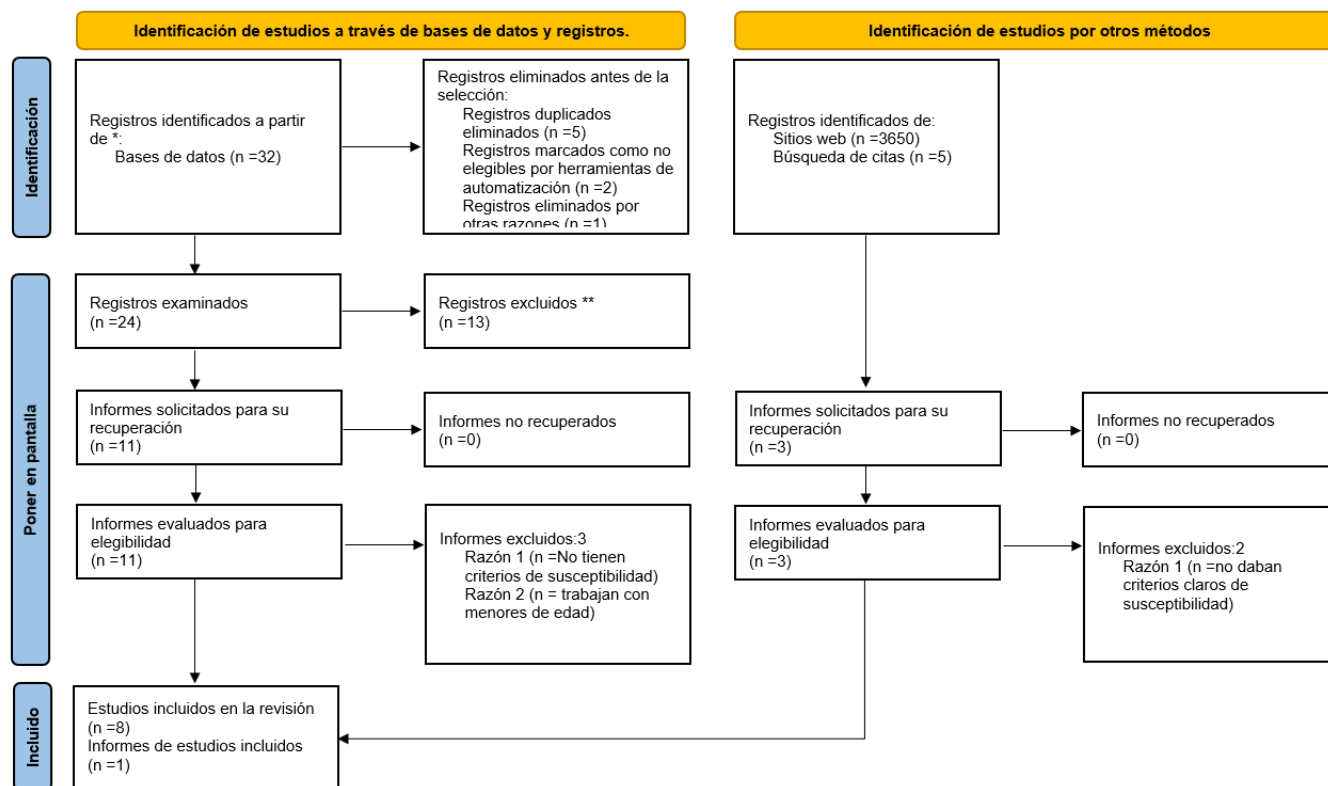


Figura 1 Flujo PRISMA de estudios incluidos

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Ciudad</b>	<b>Método de susceptibilidad</b>	<b>Antibióticos evaluados</b>	<b>Criterios de Hoy</b>	<b>Incluido en el metaanálisis</b>
<i>Vasquez et al.</i> <sup>19</sup>	1996	Lima	Microdilución/ Difusión en disco	CLA / TTC /MTZ	Sesgo Moderado	Sí
<i>Berg et al.</i> <sup>20</sup>	1997	Lima	Difusión en disco	CLA / MTZ	Sesgo Moderado	Sí
<i>Soto et al.</i> <sup>21</sup>	2003	Lima	E test	AMX/ CLA /MTZ	Sesgo Bajo	No
<i>Mochizuki h. y cols.</i> <sup>22</sup>	2011	Lima	Microdilución/ Difusión en disco	QLN	Sesgo Moderado	Sí
<i>Valdivieso M. et al.</i> <sup>23</sup>	2016	Lima	E test	AMX/ CLA / QLN / TTC / MTZ /RFP	Sesgo Bajo	Sí
<i>Boehnke et al.</i> <sup>24</sup>	2017	Lima	E test	AMX/ CLA / QLN / TTC / MTZ /RFP	Sesgo Moderado	Sí
<i>Albán et al.</i> <sup>25</sup>	2018	Cajamarca	NR	AMX/ CLA /MTZ	Sesgo Alto	No
<i>Guzmán J et al.</i> <sup>16</sup>	2019	Lima	Microdilución	AMX/ CLA /QLN / MTZ	Sesgo Moderado	Sí
<i>Bilgiler et al.</i> <sup>26</sup>	2020	Lima	PCR	CLA /QLN	Sesgo Bajo	No
<i>Reyes E. y col.</i> <sup>27</sup>	2020	Junín	NR	CLA	Sesgo Alto	No
<i>Chu Mendoza et al.</i> <sup>28</sup>	2021	Lima	Microdilución	AMX/ CLA / QLN / TTC / MTZ	Sesgo Bajo	Sí

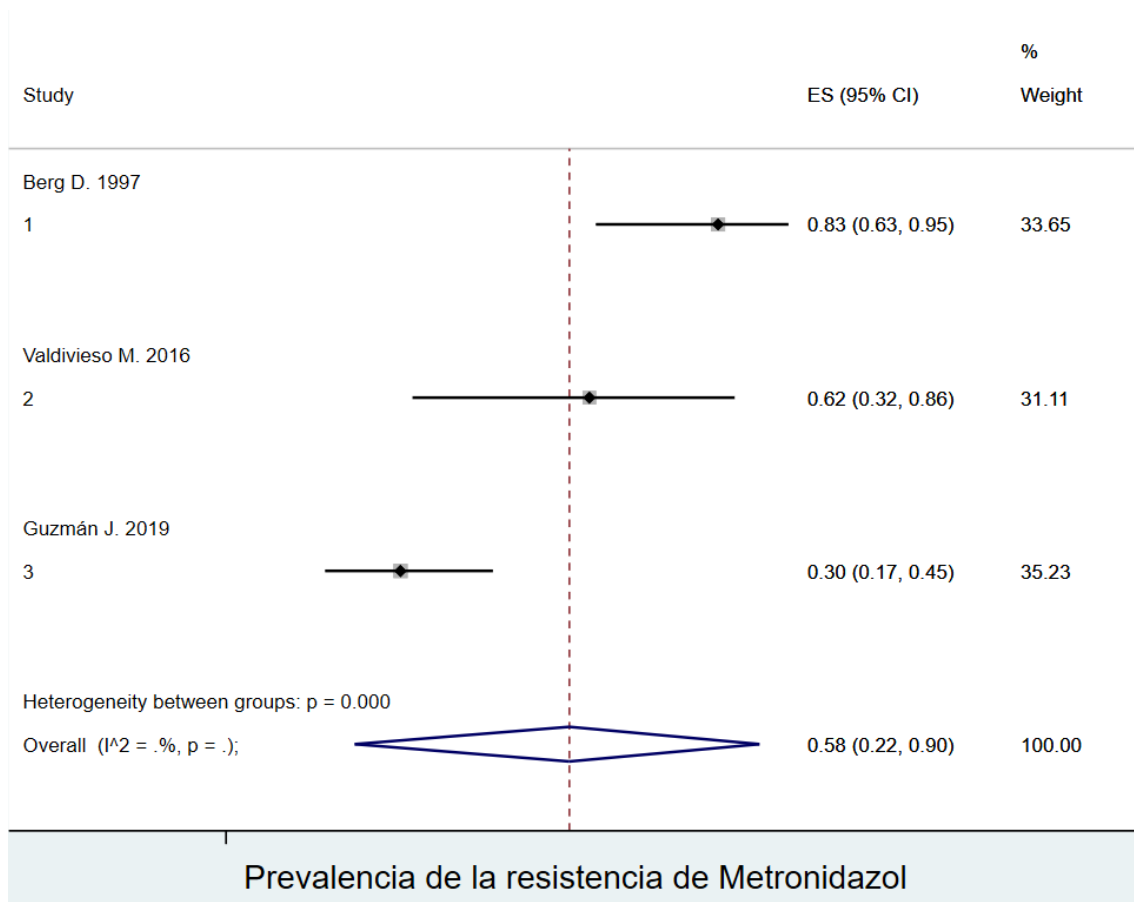
CLA: Claritromicina MTZ: Metronidazol, AMX: Amoxicilina QLN: Quinolona TTC: Tetraciclina RFP: Rifampicina NR: No Refiere

*Tabla 1: Descripción de los estudios incluidos*

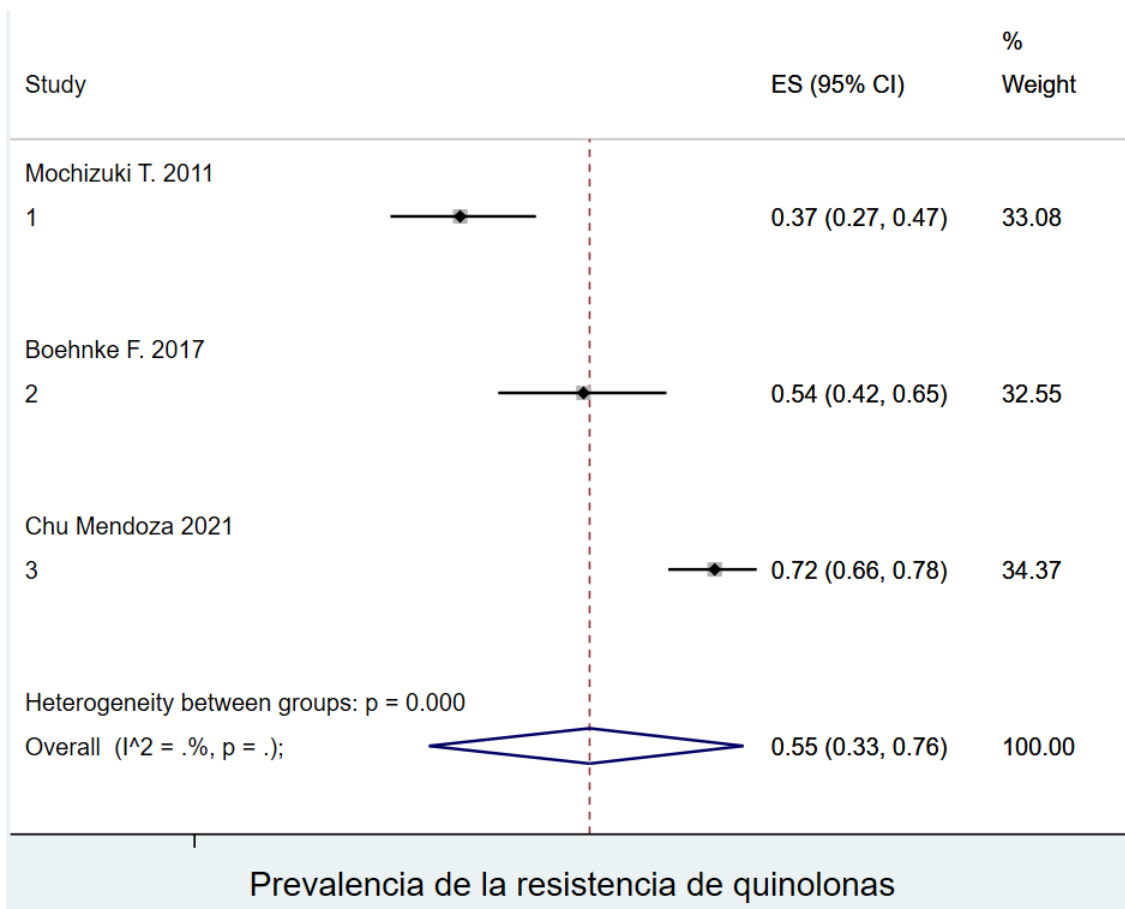
<b>Antibióticos</b>	<b>Estudios</b>	<b>ES</b>	<b>Interv. Confianza 95%</b>	<b>% Weight</b>	<b>Heterogeneidad</b>	
<i>Amoxicilina</i>	Muestras	Boehnke F. 2017	0.33	(0.23 - 0.45)	25.84	0.00
		Chu Mendoza 2021	0.65	(0.59 - 0.72)	74.16	
		Overall Random pooled	0.57	(0.51 - 0.63)	100	
	Pacientes	Valdivieso M. 2016	0.69	(0.39 - 0.91)	23.28	
		Guzmán J. 2019	0.05	(0.01 - 0.15)	76.72	
		Overall Random pooled	0.14	(0.06 - 0.25)	100	
<i>Claritromicina</i>	Muestras	Boehnke F. 2017	0.36	(0.25 - 0.47)	25.84	0.00
		Chu Mendoza 2021	0.35	(0.29 - 0.42)	74.16	
		Overall Random pooled	0.35	(0.30 - 0.41)	100	
	Pacientes	Valdivieso M. 2016	0.15	(0.02 - 0.45)	23.28	
		Guzmán J. 2019	0.52	(0.37 - 0.68)	76.72	
		Overall Random pooled	0.43	(0.30 - 0.57)	100	
<i>Metronidazol</i>	Muestras	Boehnke F. 2017	0.62	(0.50 - 0.73)	25.84	0.00
		Chu Mendoza 2021	0.69	(0.62 - 0.75)	74.16	
		Overall Random pooled	0.67	(0.62 - 0.72)	100	
	Pacientes	Berg D. 1997	0.83	(0.63 - 0.95)	34.44	
		Valdivieso M. 2016	0.62	(0.32 - 0.86)	30.77	
		Guzmán J. 2019	0.3	(0.17 - 0.45)	34.79	
<i>Quinolonas</i>	Muestras	Overall Random pooled	0.58	(0.22 - 0.90)	100	0.00
		Mochizuki T. 2011	0.37	(0.27 - 0.47)	33.08	
		Boehnke F. 2017	0.54	(0.42 - 0.65)	32.55	
		Chu Mendoza 2021	0.72	(0.66 - 0.78)	34.37	
	Pacientes	Overall Random pooled	0.55	(0.33 - 0.76)	100	
		Valdivieso M. 2016	0.69	(0.39 - 0.91)	23.28	
<i>Tetraciclina</i>	Muestras	Guzmán J. 2019	0.45	(0.30 - 0.61)	76.72	0.54
		Overall Random pooled	0.51	(0.38 - 0.64)	100	
		Vasquez A. 1996	0.00	(0.00 - 0.52)	1.82	
		Boehnke F. 2017	0.04	(0.01 - 0.11)	25.37	
		Chu Mendoza 2021	0.08	(0.05 - 0.12)	72.8	
		Overall Random pooled	0.04	(0.02 - 0.07)	100	

*Tabla 2: Descripción de resultados obtenidos*

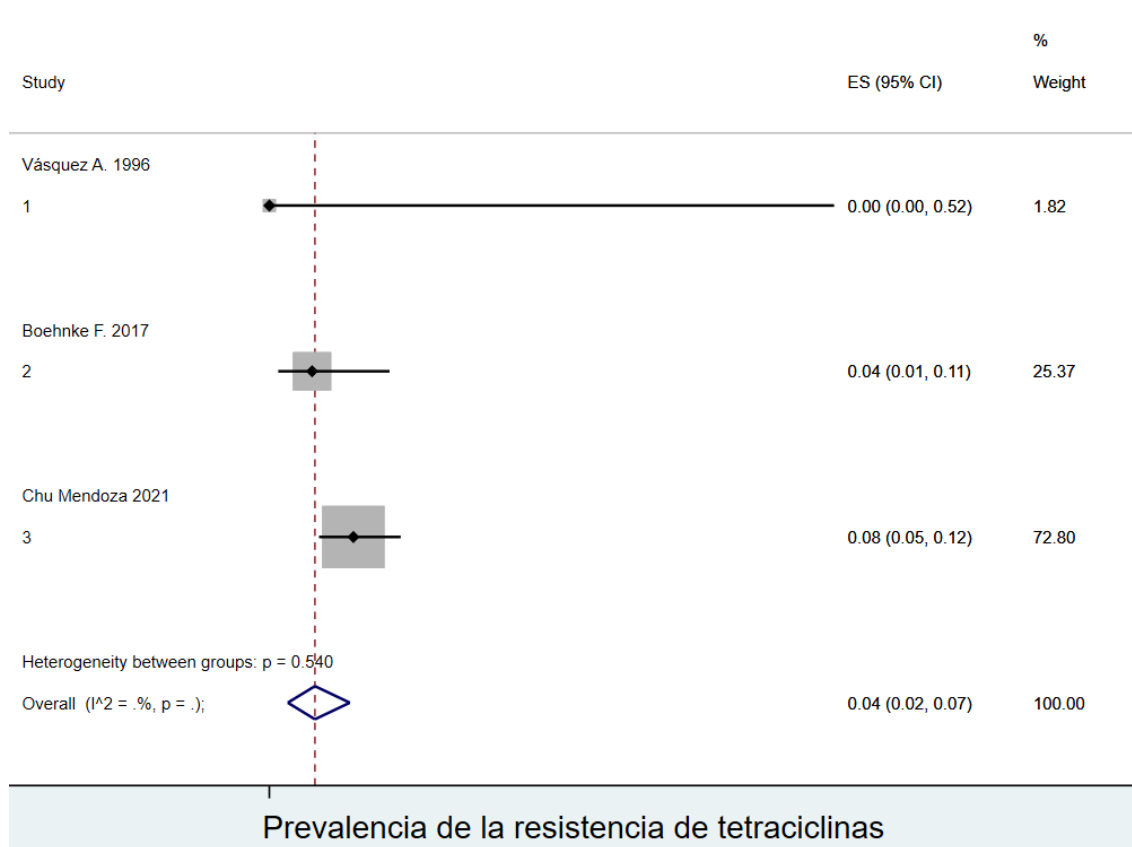




*Gráfico 1: Prevalencia para la resistencia de metronidazol en pacientes con puntos de corte EUCAST*



*Gráfico 2. Prevalencia para la resistencia de quinolonas en muestras con puntos de corte EUCAST*



*Gráfico 3. Prevalencia para la resistencia de tetraciclinas en muestras con puntos de corte EUCAST*

**ANEXOS**  
**Anexo 1**  
**GRADE**

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Efecto			Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de eventos	Nº de individuos	Tasa (95% CI)		
Resistencia de Helicobacter Pylori a Amoxicilina según pacientes y puntos de corte EUCAST											
2	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	11	57	tasa del evento 14 por 100 (6 a 25)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Resistencia de Helicobacter Pylori a Amoxicilina según muestras y puntos de corte EUCAST											
2	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	168	295	tasa del evento 57 por 100 (51 a 63)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Resistencia de Helicobacter Pylori a Claritromicina según pacientes y puntos de corte EUCAST											
2	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	25	57	tasa del evento 43 por 100 (30 a 57)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

Resistencia de Helicobacter Pylori a Claritromicina según muestras y puntos de corte EUCAST											
2	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	104	295	tasa del evento 35 por 100 (30 a 41)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Resistencia de Helicobacter Pylori a Metronidazol según pacientes y puntos de corte EUCAST											
3	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	41	81	tasa del evento 58 por 100 (22 a 90)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Resistencia de Helicobacter Pylori a Metronidazol según muestras y puntos de corte EUCAST											
2	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	198	295	tasa del evento 67 por 100 (62 a 72)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Resistencia de Helicobacter Pylori a Quinolonas según pacientes y puntos de corte EUCAST											
2	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	29	57	tasa del evento 51 por 100 (38 a 64)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Resistencia de Helicobacter Pylori a Quinolonas según muestras y puntos de corte EUCAST											
3	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>f</sup>	ninguno	234	390	tasa del evento 55 por 100 (33 a 76)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Resistencia de Helicobacter Pylori a Tetraciclinas según muestras y puntos de corte EUCAST											

3	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>s</sup>	ninguno	20	300	tasa del evento 4 por 100 (2 a 7)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	-----	-----------------------------------	--------------	------------

### Explicaciones

- a. Sesgo según Tabla de Hoy
- b. Se determinó heterogeneidad entre los estudios, cuyo porcentaje no pudo ser calculada por el programa STATA 17
- c. Los estudios de Valdivieso (2016) y Guzmán (2019) son imprecisos ya que su muestra es no representativa
- d. Los estudios de Boehnke (2017) y Chu (2021) son imprecisos ya que su muestra es no representativa
- e. Los estudios de Berg (1997), Valdivieso (2016) y Guzmán (2019) son imprecisos ya que su muestra es no representativa y hay dispersión en los resultados
- f. Los estudios de Mochizuki (2011), Boehnke (2017) y Chu (2021) son imprecisos ya que su muestra es no representativa.
- g. Los estudios de Vásquez (1996), Boehnke (2017) y Chu (2021) son imprecisos ya que su muestra es no representativa.

## Anexo 2

### Tabla de Hoy

Lista de verificación de evaluación de la calidad para estudios de prevalencia (adaptado de Hoy et al)		Estudios										
		Vasquez et al. <sup>16</sup>	Berg et al. <sup>17</sup>	Soto et al. <sup>18</sup>	Mochizuki h. y cols. <sup>19</sup>	Valdivieso M. et al. <sup>20</sup>	Boehnke et al. <sup>21</sup>	Albán et al. <sup>22</sup>	Guzmán J et al. <sup>23</sup>	Bilgili er et al. <sup>24</sup>	Reyes E. y col. <sup>25</sup>	Chu Mendoz a et al. <sup>26</sup>
Ítems de riesgo de sesgo	Niveles de riesgo de sesgo	Puntos Anotados										
1. ¿Fue la población objetivo del estudio una representación cercana de la población nacional en relación con las variables relevantes, por ejemplo, edad, sexo, ocupación?	<b>SÍ</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<b>NO</b>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>
2. ¿Fue el marco de muestreo una representación fiel o cercana de la población objetivo?	<b>SÍ</b>	0	0	<del>0</del>	0	0	0	0	0	0	0	<del>0</del>
	<b>NO</b>	<del>1</del>	<del>1</del>	1	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	1
3. ¿Se utilizó alguna forma de selección aleatoria para seleccionar la muestra, O se realizó un censo?	<b>SÍ</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<b>NO</b>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>
4. ¿Fue mínima la probabilidad de sesgo de no respuesta?	<b>SÍ</b>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	0	0	0	0	0
	<b>NO</b>	1	1	1	1	1	1	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>
5. ¿Se recopilaron datos directamente de los sujetos (a diferencia de un proxy)?	<b>SÍ</b>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	0	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>
	<b>NO</b>	1	1	1	1	1	1	<del>1</del>	1	1	<del>1</del>	1
6. ¿Se utilizó una definición de caso aceptable en el estudio?	<b>SÍ</b>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	0	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>
	<b>NO</b>	1	1	1	1	1	1	<del>1</del>	1	1	<del>1</del>	1
7. ¿Se demostró que el instrumento del estudio que midió el parámetro de interés (por ejemplo, la prevalencia del dolor lumbar) tenía confiabilidad y validez (si era necesario)?	<b>SÍ</b>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	0	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>
	<b>NO</b>	1	1	1	1	1	1	<del>1</del>	1	1	<del>1</del>	1
8. ¿Se utilizó el mismo modo de recopilación de datos para todos los sujetos?	<b>SÍ</b>	0	0	0	0	<del>0</del>	0	<del>0</del>	0	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>
	<b>NO</b>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	<del>1</del>	1	1	1	1	1	1	1
9. ¿Fueron los numeradores y denominador (es) para el parámetro de interés apropiado	<b>SÍ</b>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	0	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>	<del>0</del>
	<b>NO</b>	1	<del>1</del>	1	1	1	1	<del>1</del>	1	1	<del>1</del>	1

10. Resumen sobre el riesgo general de sesgo del estudio

<b>RIESGO BAJO (0-3)</b>			3		3			3	3
<b>RIESGO MODERADO (4-6)</b>	4	5		4		4		4	
<b>ALTO RIESGO (7-9)</b>							8		8