

Estado actual de la claritromicina en el tratamiento de *Helicobacter pylori*

Current status of clarithromycin in Helicobacter pylori treatment

Génesis Mishel Zambrano Loayza¹, Nicole Estefanía Muñoz Morocho², Roberto Eduardo Aguirre Fernandez³.

¹ Estudiante de medicina, Universidad Técnica de Machala. Machala, Ecuador.
<https://orcid.org/0009-0004-6846-291> gzambrano6@utmachala.edu.ec

² Estudiante de medicina, Universidad Técnica de Machala. Machala, Ecuador.
<https://orcid.org/0009-0005-5850-6973> nmunoz2@utmachala.edu.ec

³ Doctor En Ciencias Médicas. PhD, Universidad Técnica de Machala. Machala, Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0001-5289-6687> reaguirre@utmachala.edu.ec

Resumen

Introducción: La claritromicina es un fármaco muy utilizado en la actualidad para distintas entidades nosológicas, especialmente en el tratamiento de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). La resistencia a este antibiótico está en constante aumento debido a su mala aplicación y representa un problema sanitario de alto impacto en el sistema de salud. **Objetivo:** Describir el estado actual de la claritromicina en el tratamiento para erradicar el *H. pylori* mediante una revisión de distintos gestores bibliográficos indexados con revisión por pares académicos que sirvan como actualización para su utilización con fines docentes y asistenciales. **Metodología:** Se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda sistemática de la literatura actualizada, con acceso a diversas bases de datos como PubMed y Lilacs. Se incluyeron todos los artículos a texto completo, demostrando la relevancia dentro de la investigación del tema, sin restricción de idioma. **Resultados:** Se compararon 8 artículos, destacando las tasas de resistencia a claritromicina, se logró resumir las causas directas y se presentaron nuevas posibles formas de aplicar un tratamiento apropiado e individualizado. **Conclusiones:** La claritromicina sigue siendo un fármaco esencial para tratar *H. pylori*, pero su resistencia creciente direcciona a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas individualizadas para mejorar su eficacia y disminuir la tasa de resistencia.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, eficacia, claritromicina, resistencia, mutación.

Abstract

Introduction: Clarithromycin is a widely used drug today for various nosological entities, especially in the treatment of *Helicobacter pylori*. Resistance to this antibiotic is constantly increasing due to its improper application and represents a high-impact health problem in the healthcare system. **Objective:** To describe the current state of clarithromycin in the treatment for eradicating *H. pylori* through a review of various indexed bibliographic databases with academic peer review, serving as an update for its use in teaching and healthcare purposes. **Methodology:** A systematic literature search was conducted with access to the databases like PubMed, Lilacs. All full-text articles were included, demonstrating their relevance to the research topic, with no language restrictions. **Results:** Eight articles were compared, highlighting clarithromycin resistance rates. Direct causes were summarized, and new potential ways of applying appropriate and individualized treatment were presented. **Conclusions:** Clarithromycin remains an essential drug for

treating *H. pylori*, but its increasing resistance underscores the need for exploring new individualized therapeutic alternatives to enhance its effectiveness and reduce resistance rates.

Key words: *Helicobacter pylori*, efficacy, clarithromycin, resistance, mutation.

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*), es un bacilo patógeno gramnegativo que coloniza el estómago humano, se presenta como microaerófilico en forma de espiral, con características de catalasa, oxidasa y ureasa positiva (Luís et al., 2011; Rodríguez et al., 2008). Entre sus principales factores de virulencia se menciona a la citotoxina A vacuolizante (*vacA*) y al gen A asociado a la citotoxina (*cagA*), permitiéndole colonizar y adaptarse al antro y cuerpo del estómago, sus medios de transmisión son oral-oral o fecal-oral de persona a persona, por lo cual, la probabilidad de contraer esta infección es mayor durante los primeros años de vida principalmente desde un ámbito familiar (Ansari & Yamaoka, 2019; Karbalaie et al., 2022). Por otro lado, Warren y Marshall observaron la presencia de este patógeno en la mucosa gástrica y lograron cultivarlo por primera vez, concluyendo que este microorganismo es responsable de diversas infecciones comunes, tales como la gastritis crónica, úlcera duodenal y gástrica, así como el cáncer gástrico y el linfoma tipo MALT (Venero-Fernández et al., 2020).

“En 1994 fue declarado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como cancerígeno tipo I, causando en la actualidad alrededor de un millón de muertes a nivel mundial por cáncer gástrico, de los cuales el 90% de los tumores son secundarios a la infección por *H. pylori*” (Valeria Viñamahua-García et al., 2023).

Rodríguez-Burneo y otros autores mencionan que en África se describe la mayor incidencia de este patógeno en un 79,1%; en el Caribe y América Latina, en un 63,4%; y Asia, en un 54,7%; Mientras que la menor prevalencia se observa en Norteamérica, con un 37,1%, y en Oceanía, con un 24,4%; por ende, el medio de transmisión en estas regiones sigue siendo una gran interrogante para los profesionales de la salud (Rodríguez-Burneo et al., 2019). Según estudios epidemiológicos, el “Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) ha señalado que más del 70% de la población ecuatoriana está infectada por esta bacteria, con un 47% en zonas urbanas y un 23% en población asintomática” (Marielisa et al., 2021).

La erradicación temprana del *H. pylori* reduce considerablemente las complicaciones del tracto gastrointestinal. Actualmente, dentro de los esquemas de tratamiento se incluye la terapia triple estándar, es decir, el uso de amoxicilina, claritromicina o metronidazol como antibióticos, acompañados de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (Baroni et al., 2018). Sin embargo, con el pasar del tiempo, la eficacia de esta terapia ha perdido relevancia por sus altas tasas de resistencia. Por tal motivo, la OMS indica que el manejo clínico deberá ajustarse de acuerdo a la vigilancia epidemiológica local de cada país (Y. L. Chang et al., 2020).

En particular, la claritromicina actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Sin embargo, su eficacia se ve afectada por mutaciones específicas en el gen ARNr23S, siendo las alteraciones A2142C o 2142G responsables del 90% de los casos de resistencia antimicrobiana. La comprensión de estos aspectos es esencial para abordar eficazmente la infección por *H. pylori* y mejorar los enfoques terapéuticos. Con este fin, se decidió describir el estado actual de la claritromicina en el tratamiento para erradicar al *H. pylori*,

mediante una revisión de distintos gestores bibliográficos indexados con revisión por pares académicos, que sirvan como actualización para su utilización con fines docentes y asistenciales (Murillo et al., 2020).

Materiales y método

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura actualizada, con acceso a las bases de datos de PubMed y Lilacs. Se incluyeron todos los artículos publicados con acceso completo, demostrando la relevancia del tema. Se realizó la extracción de artículos de revisión bibliográfica, casos de estudios, revisión sistemática y metaanálisis, sin restricción de idioma asociados a la resistencia de la claritromicina en el tratamiento de *H. pylori*.

Para establecer los criterios de inclusión y exclusión, así como para definir las palabras clave, se emplearon las preguntas PICO (P=problema, I=intervención, C=comparación, O=resultados). Posteriormente, se seleccionaron las palabras clave pertinentes mediante la verificación en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH).

Los criterios de inclusión van desde estudios originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios retrospectivos y estudios prospectivos que aborden la resistencia a la claritromicina en el tratamiento de *H. pylori*; a su vez se incluirán solo los artículos que estén disponibles en su totalidad para su revisión. Para los artículos excluidos tenemos a los que no aborden específicamente la resistencia o que no proporcionen información actualizada sobre la misma y los que no estén disponibles en su totalidad para su revisión.

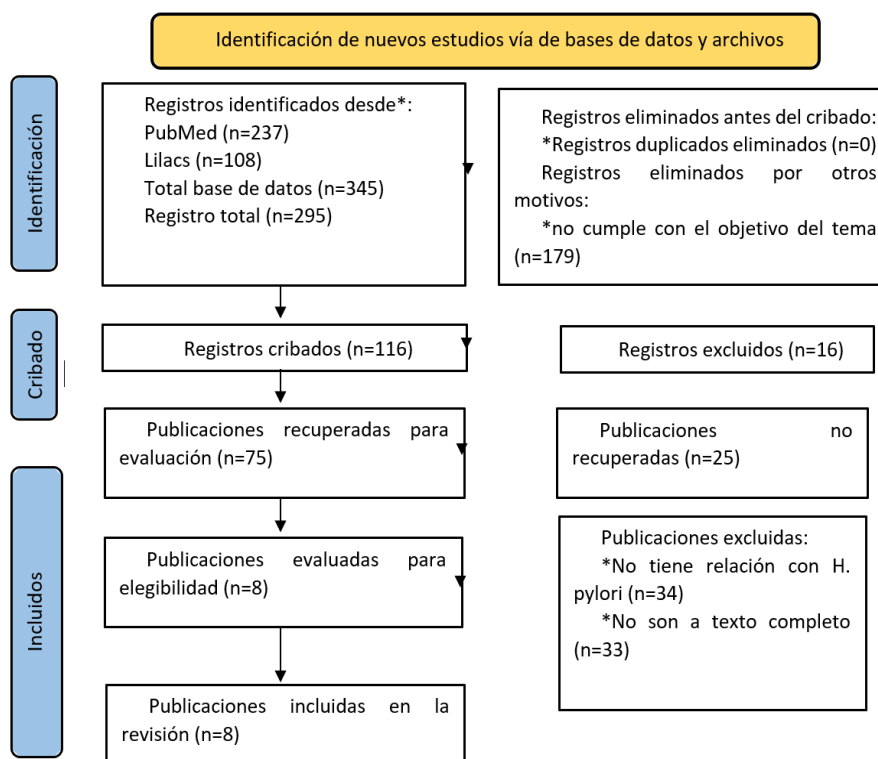


Figura 1. Ilustración SEQ Ilustración * ARABIC 1 Diagrama PRISMA para la selección de artículos.
Fuente: Adaptado de PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis (Haddaway et al., 2022).

Resultados

Se identificaron 295 artículos en la búsqueda inicial, de los cuales 75 se seleccionaron como documentos potenciales. Según los criterios de inclusión y exclusión solo 8 cumplieron con los factores de elegibilidad.

Tabla 1.

Revisión sistemática de la resistencia a la claritromicina entre 2018 a 2022

Año	Autores	Tipo de investigación	Título de Artículo	Zona estudiada	*Resistencia a Claritromicina
2018	María R Baroni et al.	Estudio retrospectivo	"Usefulness of rapid urease test samples for molecular analysis of clarithromycin resistance in H. pylori"	Argentina	20,9%
2018	Alessia Savoldi et al.	Revisión sistemática y metaanálisis	"Prevalence of Antibiotic Resistance in H. pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions"	África Asiático América Mediterráneo Oriental Pacífico Europa Sudeste Occidental	13% (2006-2008) 21% (2012-2016)
2019	Young Woon Chang et al.	Estudio retrospectivo	"Clarithromycin resistance and female gender affect H. pylori eradication failure in chronic gastritis"	Corea del Sur	17,4%
2020	José Danilo Atehortúa-Rendón et al.	Revisión sistemática	"Descripción de la resistencia de H. pylori a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia"	Colombia	13,6% al 63,1%
2020	Eun Jeong Gong et al.	Estudio retrospectivo	"Genotypic and Phenotypic Resistance to Clarithromycin in H. pylori Strains"	Corea del Sur	82%
2022	Rodrigo Villavicencio Saque et al.	Revisión sistemática y metaanálisis	"Resistencia antibiótica de H. pylori en la población peruana: una revisión sistemática y metaanálisis sobre su prevalencia en la población general"	Perú	43% 35% (EUCAST) 34% (PCR)

2022	Ebrahim Kouhsari et al.	Revisión sistemática y metaanálisis	"Heteroresistance to clarithromycin and metronidazole in patients with a H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis"	Hungría Turquía Irán Colombia Italia China España Francia Taiwán Alemania Malasia Argentina Francia Corea del Sur Japón Países Bajos	6,8%
2022	Jinnan Chen et al.	Revisión sistemática y metaanálisis	"Primary Antibiotic Resistance of H. pylori in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis"	China	34%

Fuente: Elaboración propia.

Nota: *Se observa una resistencia variable a la claritromicina en diferentes regiones, con tasas que van desde el 6.8% hasta el 82%.

En cuanto al estado actual de la claritromicina para erradicar el *H. pylori*, María R. Baroni et al., sugiere que la resistencia a este antibiótico está aumentando, lo que afecta la eficacia del tratamiento, puesto que se encontró que el 20.9% de las cepas de *H. pylori* eran resistentes a la claritromicina, con mutaciones puntuales A2142G y A2143G en el gen ARNr 23S destacando que el genotipo *vacA mls1* fue el más frecuente entre las cepas resistentes (Baroni et al., 2018).

La resistencia primaria y secundaria de *H. pylori* a la claritromicina es $\geq 15\%$ en todas las regiones de la OMS, excepto en las Américas y el Sudeste Asiático, donde la resistencia primaria es del 10% y la secundaria es particularmente alta en la región del Pacífico Occidental (67%), estando significativamente asociada con el fracaso de los regímenes que contienen este antibiótico. Los pacientes con infecciones por *H. pylori* resistentes a la claritromicina tienen un riesgo 7 veces mayor de fracaso en la erradicación, y se observa un aumento de la resistencia a la claritromicina en la mayoría de las regiones de la OMS, destacando en el Sudeste Asiático donde aumentó significativamente de 13% en 2006-2008 a 21% en 2012-2016 (Savoldi et al., 2018).

Del estudio de Young Woon Chang et al., se encontró una tasa de resistencia del 17.4% en los pacientes estudiados, lo cual es significativo ya que todos los pacientes con resistencia a la claritromicina mostraron fracaso en la erradicación. El género femenino se asoció significativamente con el fracaso en la erradicación, con una tasa de resistencia más alta en mujeres (19.8%) en comparación con los hombres (14.6%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La tasa global de erradicación mediante la terapia triple estándar basada en claritromicina fue del 64.0%, según el análisis de intención de tratar

(ITT), y del 68.4% según el análisis por protocolo (PP) (Y. W. Chang et al., 2018).

José Danilo Atehortúa-Rendón habla sobre la resistencia de *Helicobacter pylori* a varios antibióticos en Colombia, incluyendo la claritromicina. Para tener mejor contexto ellos realizaron un estudio para describir la resistencia que llegaba desde el 13,6% hasta los 63,1% representa un desafío significativo para el tratamiento efectivo de las infecciones por esta bacteria (Atehortúa-Rendón et al., 2020). La resistencia a la claritromicina se debe en gran medida a mutaciones en los genes del ARNr 23S del *H. pylori*, destacando las mutaciones 2147A>G y 2146A>G por su importancia, ya que estas alteran el sitio de unión del antibiótico reduciendo su eficacia, siendo la mutación 2147A>G la especialmente correlacionada con el fenotipo de resistencia a este medicamento (Gong et al., 2020).

En Perú, el tratamiento del *H. pylori* enfrenta un desafío crítico debido a la alta resistencia a la claritromicina, con tasas de resistencia alcanzando el 43% en pacientes y el 35% en muestras, cifras que exceden los promedios internacionales. Esta situación resalta la urgencia de restringir el uso de claritromicina únicamente a casos donde la resistencia es baja, enfatizando la necesidad de adaptar las estrategias de tratamiento a la realidad epidemiológica específica del país (Saque et al., 2022). Además, se ha identificado una prevalencia de heterorresistencia al fármaco en aproximadamente el 6.8% de los casos, lo que indica la presencia simultánea de cepas resistentes y susceptibles en una misma muestra. Este fenómeno, más frecuentemente identificado por análisis fenotípicos que genotípicos, plantea retos adicionales tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. La comparación con datos internacionales revela patrones de resistencia similares entre Asia y Europa, sugiriendo que este es un problema de alcance global (Kouhsari et al., 2022).

La resistencia de *H. pylori* a la claritromicina en China ha experimentado un incremento notable, alcanzando un 34% entre 2016 y 2020, con variaciones regionales significativas que evidencian mayores tasas en el norte y oeste. Este aumento compromete la eficacia de los tratamientos de primera línea, subrayando la urgencia de adaptar las opciones terapéuticas a los patrones locales de resistencia (Chen et al., 2022). Este análisis resalta la importancia de una selección de tratamiento informada para combatir la prevalencia de resistencia a antibióticos en *H. pylori*, especialmente en contextos geográficos específicos.

Aunque este macrólido ha demostrado su eficacia en el tratamiento de diversas infecciones, su uso no está exento de complicaciones que deben ser estudiadas para tomar las decisiones correctas y no afectar al paciente. Además, los efectos adversos podrán ser clasificados según el sistema u órgano afectado, de la siguiente manera: digestivo (Al-Ouqaili et al., 2023), cardiovascular (Lin et al., 2023), hepático (Edhi et al., 2020; Sharma et al., 2023); auditivo (Shim et al., 2024), tegumentario (Kikuchi et al., 2020), hematológico (Hill et al., 2020), nervioso (Seetharam et al., 2021), como se indica en la siguiente tabla:

Tabla 2.

Clasificación de efectos adversos de la Claritromicina por sistemas

Principales efectos adversos según sistemas u órganos	
Cardiovascular	Prolongación del intervalo QT, arritmias: Torsada de Pointes, fibrilación ventricular, extrasístole ventricular.

Digestivo	Modificación del genoma de las células gástricas, dispepsia, estenosis pilórica.
Hepático	Aumento ALT, insuficiencia hepática.
Auditivo	Hipoacusia progresiva.
Dermatológico	Síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
Hematológico	Hemorragia.
Nervioso	Delirio, Psicosis.

Fuente: Elaboración propia.

Nota: En el contexto de la Tabla 2 se mencionan varios artículos que abordan los efectos adversos de la claritromicina, como el trabajo de Edhi et al. (2020) sobre la insuficiencia hepática y hemorragia gastrointestinal, y el estudio de Kikuchi et al. (2020) que discute las reacciones cutáneas adversas. Además, se cita a Hill et al. (2020) en relación con los eventos cardíacos y hemorragias en pacientes mayores.

Discusión

El análisis de Y. W. Chang et al., brinda información sobre los factores asociados en el fracaso del tratamiento de *H. pylori*. En este sentido, 33 de los 190 pacientes estudiados demostraron resistencia a claritromicina (17,4%) y destacan que todos esos pacientes evidenciaron una tasa de erradicación nula, por ende, se coincide en que hay factores asociados que influyen en el fracaso del tratamiento, como la resistencia a los medicamentos (Y. W. Chang et al., 2018).

El estudio realizado por Atehortúa-Rendón y colaboradores examina cómo los distintos niveles de resistencia antibiótica impactan en los tratamientos actuales, por lo tanto se coincide con sus resultados al subrayarse la importancia de monitorear continuamente las tasas de resistencia y señalar la variabilidad de la resistencia a la claritromicina en distintos países (Atehortúa-Rendón et al., 2020). Este trabajo aborda específicamente el desafío que representa la resistencia a la claritromicina en el tratamiento contra *H. pylori*, enfatizando la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas para incrementar la eficacia de los tratamientos y disminuir las tasas de resistencia.

El estudio realizado por Gong et al. destaca la importancia de las mutaciones 2146A>G y 2147>G en la resistencia a la claritromicina, lo cual contribuye de manera significativa al fracaso del tratamiento. Este análisis demostró que el 82% de las muestras analizadas mostraron resistencia a causa de estas mutaciones específicas. Al contrastar estos hallazgos, se confirma la coherencia de los resultados, evidenciando un incremento en la resistencia a la claritromicina y resaltando la necesidad de explorar alternativas terapéuticas para contrarrestar las mutaciones mencionadas (Gong et al., 2020).

La resistencia a la claritromicina, un antibiótico crucial en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, ha experimentado un incremento alarmante a nivel global, tal como lo evidencian Saque et al., quienes reportan un 43% de resistencia en pacientes estudiados y un 35% en muestras evaluadas bajo el punto de corte de EUCAST, con una prevalencia del 34% identificada mediante PCR. Estos hallazgos subrayan la crítica relación entre la eficacia terapéutica y la susceptibilidad bacteriana a este fármaco (Saque et al., 2022).

Por otro lado, Kouhsari et al., resaltan la vital importancia de realizar pruebas de susceptibilidad a los antibióticos para asegurar la efectividad del tratamiento contra *H. pylori*, identificando una prevalencia del 6,8% en heterorresistencia a la claritromicina. Este dato pone de manifiesto la necesidad de adaptar las estrategias terapéuticas a la realidad microbiológica de cada paciente. Además, Chen et al., observaron un aumento significativo en la resistencia a la claritromicina por parte de *H. pylori*, pasando de un 15% antes del 2005 a un 34% en el período comprendido entre 2016 y 2020. Este crecimiento en la resistencia antibiótica refleja la urgencia de revisar y actualizar los regímenes de tratamiento actuales (Chen et al., 2022; Kouhsari et al., 2022).

Conclusiones

La claritromicina, esencial en el combate contra la infección por *H. pylori*, enfrenta el desafío del incremento en la resistencia bacteriana, un fenómeno atribuido principalmente a mutaciones en el gen ARNr23S. Esta situación ha impulsado la reevaluación de las estrategias terapéuticas, destacando la necesidad de una vigilancia epidemiológica rigurosa y la adaptación de las guías de tratamiento conforme a la resistencia local, alineándose con las directrices de la OMS. La personalización del tratamiento, aunque ideal, presenta complejidades, haciendo que la selección de la terapia dependa en gran medida de las tasas de resistencia locales y el historial clínico del paciente. Investigaciones realizadas en Colombia y Corea del Sur han revelado altas tasas de resistencia, subrayando la urgencia de revisar y ajustar las estrategias de tratamiento ante la resistencia a la claritromicina.

Estudios recientes en Perú, China y en diversos países han documentado tasas de resistencia variadas, evidenciando la importancia de considerar la resistencia local al seleccionar regímenes de tratamiento y la necesidad de una vigilancia continua para ajustar las estrategias terapéuticas a las condiciones locales, manteniendo la claritromicina como una opción relevante, aunque no universal, para la erradicación del *H. pylori*. La resistencia del patógeno a la claritromicina, influenciada por variaciones geográficas y mutaciones genéticas, compromete la efectividad del tratamiento contra *H. pylori*. Las tasas de resistencia, que alcanzan hasta el 63,1% en Colombia y el 43% en Perú, superan los promedios globales. Las mutaciones en los genes del ARNr 23S, en particular 2147A>G y 2146A>G, reducen la eficacia de la claritromicina al modificar su sitio de unión, lo que resalta la importancia de considerar la epidemiología local y la genética del patógeno al seleccionar tratamientos.

La creciente resistencia y la heterorresistencia al antibiótico complican la selección de tratamientos efectivos contra el *H. pylori*. La variabilidad regional de la resistencia exige realizar pruebas de sensibilidad antes del tratamiento y ajustar las guías de tratamiento basándose en la vigilancia de la resistencia. Además, los efectos adversos asociados con la claritromicina, que incluyen riesgos cardiovasculares, digestivos y hepáticos, demandan una evaluación cuidadosa, especialmente en pacientes con condiciones preexistentes, enfatizando la necesidad de adaptar las estrategias de tratamiento a la realidad epidemiológica y de monitorear los patrones de resistencia para optimizar la erradicación del *H. pylori*.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Referencias

- Al-Ouqaili, M. T. S., Hussein, R. A., Majeed, Y. H., & Al-Marzooq, F. (2023). Study of vacuolating cytotoxin A (vacA) genotypes of ulcerogenic and non-ulcerogenic strains of *Helicobacter pylori* and its association with gastric disease. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 30(12), 103867. <https://doi.org/10.1016/J.SJBS.2023.103867>
- Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2019). *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins* 2019, Vol. 11, Page 677, 11(11), 677. <https://doi.org/10.3390/TOXINS11110677>
- Atehortúa-Rendón, J. D., Martínez, A., & Pérez-Cala, T. L. (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>
- Baroni, M. R., Bucci, P., Giani, R. N., Giusti, A., Tedeschi, F. A., Salvatierra, E., Barbaglia, Y., Jiménez, F., & Zalazar, F. E. (2018). Usefulness of rapid urease test samples for molecular analysis of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Revista Argentina de Microbiología*, 50(4), 359–364. <https://doi.org/10.1016/J.RAM.2017.11.005>
- Chang, Y. L., Tung, Y. C., Tu, Y. K., Yeh, H. Z., Yang, J. C., Hsu, P. I., Kim, S. E., Wu, M. F., Liou, W. S., & Shiu, S. I. (2020). Efficacy of second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterology*, 7(1), e000472. <https://doi.org/10.1136/BMJGAST-2020-000472>
- Chang, Y. W., Ko, W. J., Oh, C. H., Park, Y. M., Oh, S. J., Moon, J. R., Cho, J. H., Kim, J. W., & Jang, J. Y. (2018). Clarithromycin resistance and female gender affect *Helicobacter pylori* eradication failure in chronic gastritis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 34(5), 1022–1029. <https://doi.org/10.3904/KJIM.2018.054>
- Chen, J., Li, P., Huang, Y., Guo, Y., Ding, Z., & Lu, H. (2022). Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS11070786/S1>

- Edhi, A. I., Hakim, S., Shams, C., Bedi, D., Amin, M., & Cappell, M. S. (2020). Clarithromycin-Associated Acute Liver Failure Leading to Fatal, Massive Upper Gastrointestinal Hemorrhage from Profound Coagulopathy: Case Report and Systematic Literature Review. *Hindawi Case Reports in Hepatology*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2135239>
- Gong, E. J., Ahn, J. Y., Kim, J. M., Lee, S. M., Na, H. K., Lee, J. H., Jung, K. W., Choi, K. D., Kim, D. H., Song, H. J., Lee, G. H., Kim, S. W., & Jung, H. Y. (2020). Genotypic and Phenotypic Resistance to Clarithromycin in *Helicobacter pylori* Strains. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol. 9, Page 1930, 9(6), 1930. <https://doi.org/10.3390/JCM9061930>
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*, 18(2), e1230. <https://doi.org/10.1002/CL2.1230>
- Hill, K., Sucha, E., Rhodes, E., Carrier, M., Garg, A. X., Harel, Z., Hundemer, G. L., Clark, E. G., Knoll, G., McArthur, E., & Sood, M. M. (2020). Risk of Hospitalization With Hemorrhage Among Older Adults Taking Clarithromycin vs Azithromycin and Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Internal Medicine*, 180(8), 1052–1060. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.1835>
- Karbalaie, M., Talebi Bezmin Abadi, A., & Keikha, M. (2022). Clinical relevance of the *cagA* and *vacA s1m1* status and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/S12879-022-07546-5/TABLES/8>
- Kikuchi, S., Nobeyama, Y., Saeki, H., & Asahina, A. (2020). Characteristics of cutaneous adverse drug reactions caused by triple-combination drug therapy used for *Helicobacter pylori* eradication. *The Journal of Dermatology*, 47(3), 277–282. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15208>
- Kouhsari, E., Sadeghifard, N., Khadiv, A., Sayadi, H., Amirani, T., Ghafourian, S., Valadbeigi, H., & Krutova, M. (2022). Heteroresistance to clarithromycin and metronidazole in patients with a *Helicobacter pylori* infection: a systematic review

- and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 21(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1186/S12941-022-00509-3/FIGURES/3>
- Lin, C. K., Lee, T. H., Liao, P. C., & Lin, C. L. (2023). Cardiac events after using clarithromycin for anti- *Helicobacter pylori* therapy in patients with coronary artery disease. *Medicine (United States)*, 102(45), E35922.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035922>
- Luís, J., Guerrero, S., Carolina, G., Vera, R., Del Mar, L., & Rosas, H. (2011). *Helicobacter pylori*: revisión de los aspectos fisiológicos y patológicos. *Médicas UIS*, 24(3), 275–282.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192011000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Marielisa, J., Albiño, A., & Zamora, L. V. (2021). Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes asintomáticos en Ecuador. *Revista VIVE*, 4(11), 193–202.
<https://doi.org/10.33996/REVISTAVIVE.V4I11.87>
- Murillo, N. C., Bravo, P. O., Cárdenas, P. N., & Tacuri, C. A. (2020). Detección de mutaciones del gen 23S de *Helicobacter pylori* implicadas en la resistencia a claritromicina. *Revista VIVE*, 3(9), 139–148.
<https://doi.org/10.33996/REVISTAVIVE.V3I9.54>
- Rodríguez, S., Otero, P., Peralta, D., Fernández, M., & Pastran, C. (2008). Prevalencia de infección por *helicobacter pylori* en una población del Estado Nueva Esparta: Correlación Clínica, endoscópica y anatomopatológica. *GEN*, 290–293.
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032008000400006
- Rodríguez-Burneo, N., Simancas, D., Núñez, S., Realpe, J., Paz, Z., Fornasini, M., Cárdenas, P., Orellana-Manzano, A., & Baldeón, M. (2019). Análisis molecular de *Helicobacter pylori* (genes de patogenicidad) en biopsias gástricas de pacientes de la Sierra y Oriente Ecuatorianos. *Rev. Ecuat. Med. Eugenio Espejo*, 7(11), 1–7.
<https://doi.org/10.23936/REE.V7I11.37>
- Saque, V., Pérez, S., Cruz, C., Munarriz, L., Ríos, E., Resistencia, J., Saque, R. V., Sánchez Pérez, G., Chávez Cruz, C., Loza Munarriz, C., & Ríos, J. E. (2022). Resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en la población peruana: una revisión sistemática y

- metanálisis sobre su prevalencia en la población general. *Revista de Gastroenterología Del Perú*, 42(3), 155–162.
<https://doi.org/10.47892/RGP.2022.423.1403>
- 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>
- Seetharam, R., Iyer, R. B., Nooraine, J., & Ramachandran, J. (2021). Clarithromycin-induced Seizures and Status Epilepticus. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(8), 945. <https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10071-23900>
- Sharma, N. R., Wagle, A., Bist, M., Panthi, B., Pokhrel Dahal, R., Rokaya, R., Shrestha, R., & Pokhrel, M. (2023). Clarithromycin-induced acute liver injury in a patient with positive *Helicobacter pylori*: a case report and review of the literature. *Annals of Medicine & Surgery*, 85(9), 4629–4632.
<https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001135>
- Shim, S. R., Lee, Y. J., In, S. M., Lee, K. -I, Kim, I., Jeong, H., Shin, J., & Kim, J. Y. (2024). Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2024 14:1, 14(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-50774-1>
- Valeria Viñamahua-García, M. I., Alexandra Encalada-Vicente, B. I., & Sebastián Espinoza-Guamán III, P. (2023). *Diagnóstico y tratamiento actualizado para la erradicación del Helicobacter Pylori* *Diagnosis and updated treatment for the eradication of Helicobacter Pylori* *Diagnóstico e tratamento atualizado para a erradicação do Helicobacter Pylori*. 85, 1176–1194. <https://doi.org/10.23857/pc.v8i8>
- Venero-Fernández, S. J., Ávila-Ochoa, I., Menocal-Herredia, L., Caraballo-Sánchez, Y., Rosado-García, F. M., Suárez-Medina, R., Varona-Pérez, P., & Fogarty, A. W. (2020). Prevalencia y factores asociados a infección por *Helicobacter pylori* en preescolares de La Habana, Cuba. Estudio de base poblacional. *Revista de Gastroenterología de México*, 85(2), 151–159. <https://doi.org/10.1016/J.RGMX.2019.03.010>