TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

Universidad Abierta Interamericana

HELICOBACTER PYLORI: IMPACTO DEL GRADO DE OBESIDAD Y DOSIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO



Directora del Doctorado en Ciencias Médicas: Dra. Alicia Mattiazzi

Directora de Tesis: Celeste Perez. Doctora de la UBA. Magíster en Microbiología Molecular, UNSAM. Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI-ANLIS, Dr. CG Malbrán)

Doctorando: Oscar Miguel Oreste Laudanno. Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”.

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA, UAI

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Buenos Aires, Argentina. Marzo 2024

Resumen

Introducción

La obesidad es una enfermedad prevalente a nivel mundial, sin embargo, los datos sobre la erradicación de Helicobacter pylori (*H pylori*) en esta población son limitados. La obesidad podría ser un factor de riesgo para el fracaso de los tratamientos de *H pylori*. Cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos podrían contribuir al fracaso terapéutico. Esta Tesis evaluó el impacto de la obesidad y su grado en la erradicación del *H. pylori* y la optimización de la dosis de amoxicilina como estrategia para mejorar los resultados

Materiales y Métodos

Se analizaron 252 pacientes infectados con *H pylori* que fueron tratados con terapia cuádruple concomitante (inhibidores bomba de protones, amoxicilina, claritromicina y metronidazol) por 14 días; 177 eran obesos en plan de cirugía bariátrica y 75 con un Índice de Masa Corporal (IMC) normal. En 129/177 pacientes obesos se evaluó la relación entre el grado de obesidad y la erradicación *H pylori* comparado con el grupo con IMC normal. Los 48/177 pacientes obesos restantes fueron tratados con el mismo esquema excepto por la dosis de amoxicilina optimizada al peso (50 mg/kg). La erradicación *H pylori* fue evaluada 4-8 semanas post-tratamiento con el Test del aire espirado con urea marcada con ^{13}Carbono. Los resultados fueron analizados estadísticamente con Chi cuadrado, Kruskal Wallis, Bonferroni y regresión logística multivariado según corresponda.

Resultados

Las tasas de erradicación fueron significativamente menores en los pacientes obesos (68.2 % vs. 88 %, OR 0.29, IC 95 % 0.13-0.63, P<0.001). Al estratificar según el grado de obesidad y compararlos con pacientes con IMC normal, se encontró que los pacientes con obesidad mórbida grado 3 (IMC 40-49.9) y 4 (IMC ≥50) fueron los más afectados. El Odds Ratio fue 0.28 (P<0.001) y 0.15 (P<0.001) respectivamente. En aquellos pacientes donde se optimizó la dosis de amoxicilina a 50 mg/kg se logró un aumento significativo en las tasas de erradicación *H pylori*, del 89.5% ($p < 0.05$) con un perfil de seguridad aceptable.

Conclusiones

Estos hallazgos sugieren que la obesidad y sobre todo la obesidad mórbida, es un factor de riesgo para el fracaso del tratamiento de erradicación *H pylori*. La optimización de la dosis de amoxicilina mejora significativamente los resultados,

desafiando el paradigma de dosis fijas en adultos. Dado el aumento de la obesidad a nivel global es crucial optimizar las estrategias terapéuticas para esta población.

Abstract

Background

Obesity is a prevalent disease worldwide, but data on Helicobacter pylori (*H. pylori*) eradication in this population are limited. Obesity may be a risk factor for treatment failure of *H. pylori*, alterations in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics could contribute to therapeutic failure. This thesis evaluated the impact of obesity and its severity on *H. pylori* eradication and the optimization of amoxicillin dosing as a strategy to improve outcomes.

Materials and Methods

A total of 252 *H. pylori*-infected patients were analyzed. All patients were treated with a 14-day concomitant quadruple therapy (proton pump inhibitors, amoxicillin, clarithromycin, and metronidazole). Of these, 177 were obese patients undergoing bariatric surgery evaluation, while 75 had a normal Body Mass Index (BMI). In 129 out of 177 obese patients, the relationship between obesity severity and *H. pylori* eradication was assessed and compared to the normal BMI group. The remaining 48 out of 177 obese patients were treated with the same regimen, except for amoxicillin dosing, which was optimized based on weight (50 mg/kg). *H. pylori* eradication was assessed 4-8 weeks post-treatment using the ^{13}C-urea breath test. Statistical analyses included Chi-square, Kruskal-Wallis, Bonferroni correction, and multivariate logistic regression, as appropriate.

Results

Eradication rates were significantly lower in obese patients (68.2% vs. 88%, OR 0.29, 95% CI 0.13-0.63, P<0.001). When stratified by obesity severity and compared to patients with normal BMI, those with morbid obesity grade 3 (BMI 40-49.9) and grade 4 (BMI ≥50) were the most affected. The Odds Ratio was 0.28 (P<0.001) and 0.15 (P<0.001), respectively. In patients whose amoxicillin dose was optimized to 50 mg/kg, H. pylori eradication rates significantly increased to 89.5% (P<0.05) with an acceptable safety profile.

Conclusions

These findings suggest that obesity, particularly morbid obesity, is a risk factor for *H. pylori* eradication failure. Optimizing amoxicillin dosing significantly improves outcomes, challenging the fixed-dose paradigm in adults. Given the global rise in obesity, it is crucial to optimize therapeutic strategies for this population.

Palabras claves: obesidad, *H pylori*, Índice de Masa Corporal, cirugía Bariátrica

Dedicatoria

A mi familia, sin ellos no habría logrado ninguno de mis sueños

A mi esposa, Celeste Luján, mi compañera de vida y de sueños, por su amor inquebrantable, su paciencia, su apoyo incondicional y por sus consejos en mis momentos de incertidumbre.

A mis hijas, Sofía y Bianca, que me recuerdan la verdadera razón de cada esfuerzo. Ustedes son mi mayor orgullo y mi más grande motivación. Con dedicación y perseverancia, todo es posible.

A mis padres, Oscar y Lina, quienes me enseñaron el valor del conocimiento y la importancia de la perseverancia. Gracias por ser mi guía y por inculcarme la pasión por aprender y superarme. Gracias por todos los sacrificios que hicieron por mí.

Este trabajo es para ustedes, con todo mi amor y gratitud.

Agradecimientos

Son muchas las personas que me han ayudado en el camino para llegar a esta Tesis de Doctorado y a quienes quiero expresar mi agradecimiento.

En primer lugar, a mis amigos y colegas de gastroenterología con los cuales venimos trabajando desde hace tiempo en esta área de investigación, Gabriel Ahumarán, Marcelo Thomé, Pablo Gollo y Patricia González.

También a quien nos apoya continuamente con su asesoría metodológica y sus críticas Marina Khoury.

Tuve la suerte de tener excelentes mentores/tutores durante mi formación en Gastroenterología y Medicina Interna a quienes quiero agradecerles especialmente como son José Garrido (Gastroenterólogo), Víctor Ikeda (Internista), Jorge Lloveras

(Internista) y el Dr. Jorge Findor (Hepatólogo). Todos ellos muy recordados de mis años de residencia en Medicina Interna y Gastroenterología del querido Hospital de Clínicas.

A mis compañeras y compañeros de Tesis con quienes compartimos dos años de Cursada del Doctorado en la UAI y que con ese espíritu de ayudarnos entre todos se logró crear un grupo muy lindo de aprendizaje.

A la Universidad Abierta Interamericana (UAI) por el proceso de formación para poder realizar esta Tesis Doctoral.

Finalmente a la Institución que pertenezco, al Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, que me ha permitido y me permite un ambiente Académico para poder desarrollar esta Tesis y nuevos proyectos.

A todos, muchas gracias

Publicaciones derivadas de esta Tesis

1. Relationship between obesity severity and Helicobacter pylori eradication in patients undergoing bariatric and metabolic surgery: A post hoc analysis. Laudanno O, Ahumarán G, Thomé M, Gollo P, González P, Khoury M. Obesity Surgery 2024, Obes Surg. 2024; 34(10):3790-3795.
2. Actualización en el tratamiento de Helicobacter pylori: revisión del LATAMGCHMSG*An update of the Helicobacter pylori treatment: a Latin American Gastric Cancer, Helicobacter and Microbiota Study Group review. Otero W, Riquelme A, Remes Troche JM, Laudanno O, Piscoya A, Marulanda H, Otero L, Reyes-Placencia D. Rev Gastroenterol Peru. 2024; 44(4):359-73
3. Registro Argentino para el manejo de la infección por Helicobacter pylori: efectividad y seguridad de los esquemas de primera línea de tratamiento. Laudanno O, Ahumarán G, Thomé M, Adami P, Ustares F, Bedini O, Bori J, Ahualli G, Rodríguez P, y col. Medicina (B. Aires) 2024; 84: 884-892
4. Cambios en la microbiota por ultraprocesados: obesidad, cáncer y muerte prematura. Laudanno O. Medicina (B.Aires) 2023; 83: 278-282. Artículo de Revisión
5. Prevención del Cáncer gástrico: contexto y experiencia Latinoamericana. Laudanno O, Riquelme P, Medel-Jara P. Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(4):299-309

Resúmenes derivados de esta Tesis

6. Efficacy and safety of a tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on high-dose amoxicillin in obese patients. Laudanno O, Ahumarán G, Thomé M, Gollo P, González P. Digestive Disease Week 2023. Abstract in Gastroenterology 2023, May DOI:https://doi.org/10.1016/S0016-5085 23)01069-7 (oral)
7. Efficacy of Helicobacter pylori eradication treatment in obese patients undergoing bariatric surgery. Laudanno O; Riquelme A; Ahumarán G; Thomé M; Gollo P; González P; Mantero P; Goldman C. EHMSG-36 International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer. 2023. DOI:10.26355/mhd_20239_857
8. Erradicación de H pylori según el grado de obesidad. Congreso Panamericano de Gastroenterología. Chile 2024.

9. Métodos diagnósticos e indicaciones para el tratamiento de la infección Helicobacter pylori: Datos del Registro Argentino. Congreso Argentino de Gastroenterología 2024
10. Registro Argentino Helicobacter Pylori: Efectividad y seguridad de las terapias de primera y segunda línea. Congreso Argentino de Gastroenterología 2024
11. Most frequent Helicobacter pylori first-line empirical eradication therapies: data from the Latin American Registry on H. pylori Management (Hp-LATAMReg). Congreso Europeo de Gastroenterología 2024.
12. Las terapias cuádruples con y sin bismuto son superiores a la terapia triple con claritromicina en el tratamiento de primera línea de la infección por H pylori en Latinoamérica. Datos del Registro Latinoamericano para el manejo de H pylori. Congreso Español de Gastroenterología. 2025
13. Optimizing H pylori eradication in obese patients: the impact of weight-adjusted quadruple therapy. Laudanno O, Ahumarán G, Thomé M, Gollo P, González P. Digestive Disease Week 2025. Abstract accepted, manuscrito en elaboración

.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Capítulo I. HELICOBACTER PYLORI

1. 1 Introducción…….. 16

1.2 Enfermedades asociadas…….. 18

1.3. Epidemiología…….. 20

1.4 Vías de transmisión…….. 21

1.5 Mecanismos de patogenicidad…….. 22

1.6 Métodos diagnósticos…….. 25

1.7 Tratamientos actuales…….. 28

1.7 Registro Argentino H pylori…….. 31

Capítulo II. OBESIDAD

2.1 Introducción…….. 35

2.2 Nueva definición…….. 36

2.3 Grados de obesidad…….. 37

2.4 Tratamientos actuales…….. 38

2.5 Cirugía Bariátrica & Metabólica…….. 42

2.6 Legislación Argentina……44

Capítulo III. DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN LA OBESIDAD

3.1 Introducción…….. 45

3.2 Efecto de la obesidad en el PK de los fármacos…….. 45

3.3 Efecto de la obesidad en PD de los fármacos…… 47

3.4 Ajuste de las dosis de los fármacos…… 48

3.5 Desafíos para el ajuste de los antibióticos en el paciente obeso……..50

Capítulo IV. OBESIDAD Y HELICOBACTER PYLORI

4.1 Prevalencia de la infección H pylori en el paciente obeso…… 52

4.2 Fisiopatología de la obesidad en el paciente infectado con H pylori…… 52

4.3 H pylori y cirugía Bariátrica……53

4.4 Tratamiento H pylori en el paciente con obesidad…… 55

Capítulo V. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1 Justificación y preguntas…… 58

5.2 Hipótesis de trabajo…… 59

5.3 Objetivos generales y específicos…… 59

Capítulo VI. POBLACIÓN Y MÉTODO

6. Diseño…… 60

6.1 Bloque 1…… 60

6.1.2 Población. Criterios de Inclusión y exclusión…… 60

6.1.3 Métodos…… 61

6.2 Bloque 2…… 63

6.2.1 Población. Criterios de inclusión y exclusión…… 63

6.2.2 Métodos…… 64

6.2.3 Tamaño de la muestra…….. 66

6.3 Variables analizadas…… 66

6.4 Análisis estadístico…….. 67

6.5 Consideraciones éticas…… 68

6.6 Financiación…… 68

Capítulo VII. RESULTADOS

7.1 Bloque 1: Erradicación H pylori en pacientes obesos y su relación con el grado de obesidad…… 69

7.2 Bloque 2: Efectividad y seguridad de una dosis optimizada de amoxicilina…… 71

Capítulo VIII. DISCUSIÓN…… 73

Capítulo IX. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

…….. 81

Capítulo X. Conclusiones..... 82

Capítulo XI. Bibliografía..... 84

Anexo: Protocolo y Aprobación Comité de Docencia y Ética del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ASMBS: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery

BSA: Área de superficie corporal

BGYR: By-pass gástrico en *Y de Roux*

CBYM: Cirugía bariátrica y metabólica

CADED: Club Argentino Estómago y Duodeno

Cag A: Citotoxina asociada al gen A

CBM: Concentración bactericida mínima

CCK: Colecistoquinina

CYP2C19: Citicromo P450 2C19

DEXA: Escáner de absorciometría de rayos X de energía

DPP-4: Enzima dipeptidil peptidasa-4

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration)

G: Gramos

GLP-1: Péptido similar al glucagón 1

GIP: Polipéptido inhibidor gástrico

H pylori: Helicobacter pylori

IBP: Inhibidor bomba de protones

IBP-A: Inhibidor bomba de protones con altas dosis de amoxicilina

IBP-A-L: Inhibidor bomba de protones con amoxicilina y levofloxacina

IBP-A-M: Inhibidor bomba de protones con amoxicilina y metronidazol

IBP-B-M-T: Inhibidor bomba de protones con bismuto, metronidazol y tetraciclina

IBP-C-A: Triple clásica

IBP-C-A-M: Inhibidor bomba de protones con claritromicina, amoxicilina, metronidazol

IBP-A-Z-L x 7días- IBP-A-Z-M x 7 días): Secuencial con Zinc

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Consejo Internacional de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano)

IFSO: International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders

IL: Interleuquinas

IMC: Índice de masa corporal

INADI: Instituto Nacional contra la Discriminación, la Xenofobia y el Racismo

INF: Interferón

ITTm: Intención de tratamiento modificada

Kg/m^2: Cociente entre peso (kg)/estatura en metros^2 (m^2)

MG: miligramos

NGS: Secuenciación de próxima generación

NIH: Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos

OR: Odds ratio

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: Peso ajustado

P-CABs : Inhibidor competitivo de la bomba de H^+ K^+ ATPasa

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PD: Farmacodinamia

PI: Peso ideal

PK: Farmacocinética

PM: Peso magro

PMO: Programa médico obligatorio

RegArg-Hp: Registro Argentino *Helicobacter pylori*

SC: Subcutáneo

TNF: Factor necrosis tumoral

TOGAS: TOwards Gastric Cancer Screening Implementation in the European Union

Vac A: Citotoxina A vacuolizante

VEDA: Video endoscopia digestiva alta

Capítulo I. *HELICOBACTER PYLORI*

1.1 Introducción

Helicobacter pylori (H *pylori*) es una bacteria gram negativa, microaerófila (crece a bajo contenido de oxígeno), muy difícil de cultivar y solo infecta el estómago humano (1). Desde finales del siglo XIX se reporta la presencia de bacterias tipo espiroquetas en el estómago humano (2) pero el gran descubrimiento fue realizado por Barry Marshall y Robin Warren, científicos del Hospital Royal Perth de Australia con la llegada de la endoscopia digestiva y las primeras biopsias de estómago. La historia de este descubrimiento como muchos avances de la ciencia tiene un componente accidental y de buena fortuna (3). Robin Warren, patólogo, el 11 de junio de 1979 (el día de su cumpleaños número 42) estaba trabajando en sus tareas diarias de examinar las biopsias gástricas cuando en una preparación de mucosa gástrica con gastritis crónica activa observó una línea azul en la superficie del epitelio gástrico y a mayor aumento le pareció identificar lo que él consideraba "bacilos" en la superficie del moco gástrico. Warren siguió buscando este bacilo en todas las preparaciones histológicas de mucosa gástrica y lo veía en forma reiterada en las formas activas de gastritis crónica. Para muchos era un loco, el dogma de la época era que NO podía haber bacterias en el medio ácido del estómago, solo su esposa, psiquiatra, creyó en su teoría que bacterias podrían producir la gastritis. En 1981, Barry Marshall, residente de Medicina Interna, estaba buscando tema para su tesis de especialización y decide trabajar con el Dr. Warren. Marshall tomaba biopsias endoscópicas gástricas de pacientes con o sin gastritis endoscópica, las cuales analizaba Warren y además colaboraba con los microbiólogos para encontrar una forma de cultivar esta "nueva bacteria". Dado sus características similares a la bacteria *Campylobacter* utilizaron medios de cultivos parecidos pero los resultados eran repetidamente negativos. Hasta que luego de unas vacaciones (Pascuas en Australia), el técnico de laboratorio notó que se habían "olvidado" una placa de cultivo en la estufa y en la misma había unas colonias que al evaluarlas eran muy similares a las que se veían en el estómago de los pacientes con gastritis o úlcera. Con estos pocos datos deciden iniciar sus primeras investigaciones en el tratamiento. Comienzan los primeros tratamientos con bismuto (la compañía farmacéutica productora del fármaco fue de las pocas que se interesó en sus hallazgos y la posibilidad de financiamiento) y tetraciclina en algunos pacientes con gastritis muy sintomática o con úlcera, estudios que hoy no podrían ser realizados ya que rozan los límites de la ética. Los resultados iniciales en pacientes con úlcera no fueron del todo satisfactorios (la úlcera curaba pero seguía la bacteria) hasta que nuevamente la "fortuna" hace que un paciente desarrolle una periodontitis durante el tratamiento, deben darle metronidazol y al controlarlo encuentran que no solo había curado la

úlcera sino que también se había erradicado la bacteria. Esta es la base del tratamiento que hasta la actualidad es uno de los más efectivos que utiliza bismuto, tetraciclina y metronidazol. En 1984, los dos investigadores enviaron a la revista Lancet los datos obtenidos. Los editores tardan en aceptarlo, los revisores a quienes habían remitido el artículo no lo consideraban lo suficientemente importante para su publicación. Los autores sugieren otros revisores, quienes finalmente lo aprueban y aparece la primera publicación: *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis, el 4 de junio de 1983* (4)

Decidido a cumplir con los postulados de Koch y al no tener éxito en la inoculación en modelos animales, el propio Barry Marshall decidió ser el conejillo de indias. En junio de 1984 se realizó una endoscopia con biopsias gástricas las cuales fueron normales. Ese mismo día se le había realizado una endoscopia a un paciente con dispepsia, y las biopsias habían mostrado gastritis y en el cultivo se desarrolló "*Campylobacter*" sensible al metronidazol. El paciente se curó con bismuto y metronidazol. A los pocos días, Barry Marshall decidió beber el cultivo con "*Campylobacter*" de este paciente. Al 7º día, desarrolló náuseas y vómitos. Al 10^0 día se realizó una endoscopia y la biopsia mostró gastritis y en el cultivo se desarrolló "*Campylobacter*". Se trató con bismuto y metronidazol por 14 días con lo cual mejoró y se realizó una tercera endoscopia la cual fue normal, la biopsias no mostraban gastritis y no había "*Campylobacter*".

En 1989 luego de varios análisis de morfología, bioquímicos y de biología molecular la comunidad científica decide que esta nueva bacteria no pertenece a la especie "*Campylobacter*" y deciden su cambio de nombre a *H pylori*. Si bien comparte características en común con el *Campylobacte*r (ambos crecen en medios de cultivos similares, son microaerófilos, de morfología espiralada) la gran diferencia es que *H pylori* tiene flagelos en uno de sus extremos y una gran cantidad de la enzima ureasa en su interior que le permite sobrevivir al medio ácido del estómago

En el 2005, Robin Warren y Barry Marshall recibieron en forma conjunta el premio Nobel de Medicina por el descubrimiento del *H pylori* como agente etiológico de la gastritis crónica y su relación con la úlcera gastroduodenal. Los miembros de la Academia Sueca se refirieron con estas palabras a sus hallazgos "extraordinario e inesperado descubrimiento de que la inflamación del estómago (gastritis), así como la úlcera de estómago y duodeno (enfermedad ulcerosa péptica), son el resultado de una infección del estómago causada por la bacteria *Helicobacter pylori*" (3,5)



Barry Marshall (left) and Robin Warren (right)

Tomado de Australian Academy of Science

1.2 Enfermedades asociadas

Las consecuencias de la infección por *H pylori* se muestran en la Figura 1 (1). El *H pylori* es la principal causa de gastritis crónica y de úlcera gastroduodenal. Desde el año 2015 se aconseja tratar a todos los pacientes con gastritis crónica infectados por *H pylori* sean sintomáticos o asintomáticos. El Consenso de Kyoto (6) estableció que la gastritis por *H pylori* es una enfermedad infecciosa y debe ser tratada siempre. Se lo vincula a más del 90 % de las úlceras duodenales, un poco menos a las gástricas (70%) y es por ello la obligación de buscarlo y tratar de estar presente. Además desde el año 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasifica como carcinógeno tipo I (definido) (7). Su eliminación reduce el riesgo de cáncer gástrico y es en la actualidad la principal estrategia para la prevención primaria del cáncer gástrico sobre todo en países de alto riesgo como los asiáticos. Hasta el momento no hay forma de identificar a los pacientes que van a desarrollar enfermedades por el *H pylori* por eso la recomendación de tratar a todos. Si bien Argentina es considerado un país de bajo riesgo de Cáncer gástrico, hay que tener presente que el hombre, en particular si fuma, tiene un riesgo intermedio (>10 casos por 100000 habitantes). Por otro lado, dado la población migrante en Argentina, las personas provenientes de países de alto riesgo mantienen su riesgo de cáncer gástrico de sus países de origen (primera y segunda generación) y en muchos de estos países debemos tener presente que hay políticas públicas preventivas. Otra población que se beneficia claramente con el tratamiento del *H pylori* de estar presente son aquellos pacientes con el antecedente familiar directo de cáncer gástrico (1,8,9)

Los países Europeos donde la incidencia de cáncer gástrico es heterogénea entre países (es un problema relevante en Portugal y Europa del Este) se encuentran evaluando políticas activas de prevención. El Proyecto TOGAS (TOwards Gastric Cancer Screening Implementation in the European Union) es una de las iniciativas más importantes (10).

En Latinoamérica, se encuentra en etapa de desarrollo un proyecto de similares características, el proyecto HOPE- HPGC PROJECT, de prevención primaria del cáncer gástrico a través de la erradicación del *H pylori* y secundaria como es la vigilancia activa de sus lesiones precursoras del cáncer gástrico (gastritis atrófica y metaplasia intestinal). En Argentina, el coordinador local es el autor de esta tesis, Oscar Laudanno, desde el Institutito de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires (9).

Otras enfermedades asociadas son los linfomas tipo MALT gástrico y es la erradicación *H pylori* la primera línea de tratamiento sobre todo en pacientes con formas localizadas (11)

Además se lo vincula a patologías hematológicas como la anemia ferropénica, púrpura trombocitopénica idiopática, déficit B12 (1). Otras vinculaciones con enfermedades extra digestivas son mucho más controvertidas, como la rosácea, urticaria, migraña, dermatitis atópica, artritis reumatoidea, enfermedades cardiovasculares, etc. (12).

Figura 1. Consecuencias de la Infección H pylori

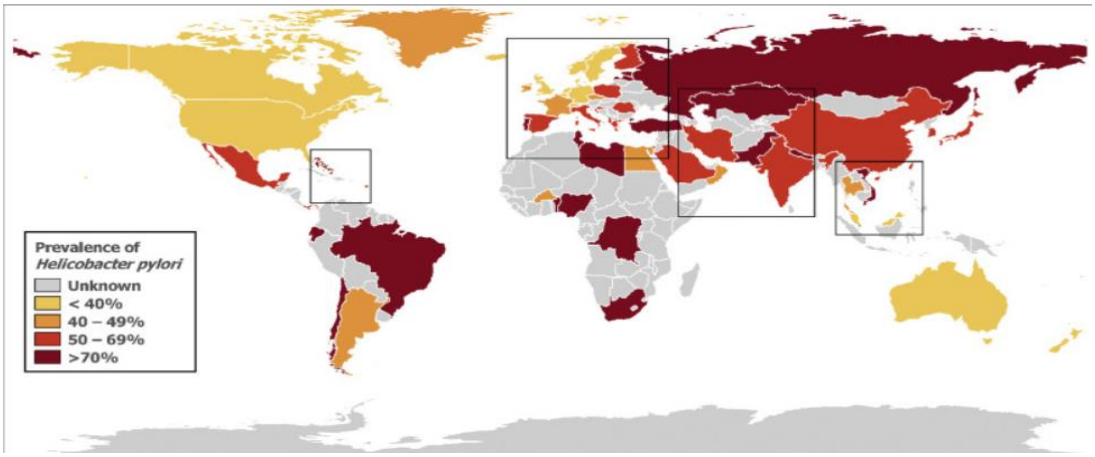


Tomado de Otero W, Riquelme A, Remes-Troche JM, Laudanno O, Piscoya A, Marulanda H y col. Rev. Gastroenterol Perú 2024; 44 (4):359-73

1.3 Epidemiología

Se la considera la infección bacteriana más frecuente del ser humano ya que infecta al menos el 50% de la población mundial. Figura 2. (13). La mayor prevalencia es en África (79.1%) y en América Latina la prevalencia es del 57.7% en niños y 69% en adultos. En los últimos 20 años se ha documentado un descenso de su prevalencia en Europa (48.8% vs 39.8%) y en América del Norte (42.7% vs 26.6%). Su prevalencia se incrementa con las condiciones sanitarias deficientes, pobre nivel educativo y disminuye al mejorar el estándar de vida (1,14). En Argentina se realizaron 2 estudios epidemiológicos Nacionales de prevalencia *H pylori* ambos publicados en el año 2000. La prevalencia fue evaluada a través de anticuerpos para *H pylori* en muestras de sangre. Uno realizado por el Club Argentino del estómago y duodeno (CADED) que incluyó 645 individuos. La prevalencia H pylori se evaluó a través de anticuerpos Ig G para *H pylori* en donantes de sangre (población de adultos) y en muestras del consultorio del niño sano en la población pediátrica. La prevalencia de la infección fue del 44.8% (personas adultas y pediátricas). La prevalencia en población pediátrica fue del 15.7% y en adultos del 55.9%. La mayor prevalencia fue observada en la quinta década de la vida y fue del 64% (15). El otro estudio pertenece al grupo de estudio de epidemiología *H pylori* que incluyó también población pediátrica y adultos. La prevalencia también fue evaluada a través de anticuerpos Ig G para H pylori y las muestras se obtuvieron a partir de pacientes que se realizaban exámenes de rutina de laboratorio. Se incluyeron 754 individuos y la prevalencia global fue del 35.7%. En adultos la positividad fue del 49.1 %, mientras que en niños fue del 15.7%. Los autores encontraron además que la mayor prevalencia de *H pylori* se relaciona con las bajas condiciones socioeconómicas, menor nivel de educación y la ausencia de agua corriente en sus domicilios (16).

Figura 2. Prevalencia global de *Helicobacter pylori*



Tomado de Hooi, James K.Y. et al. Gastroenterology 2017

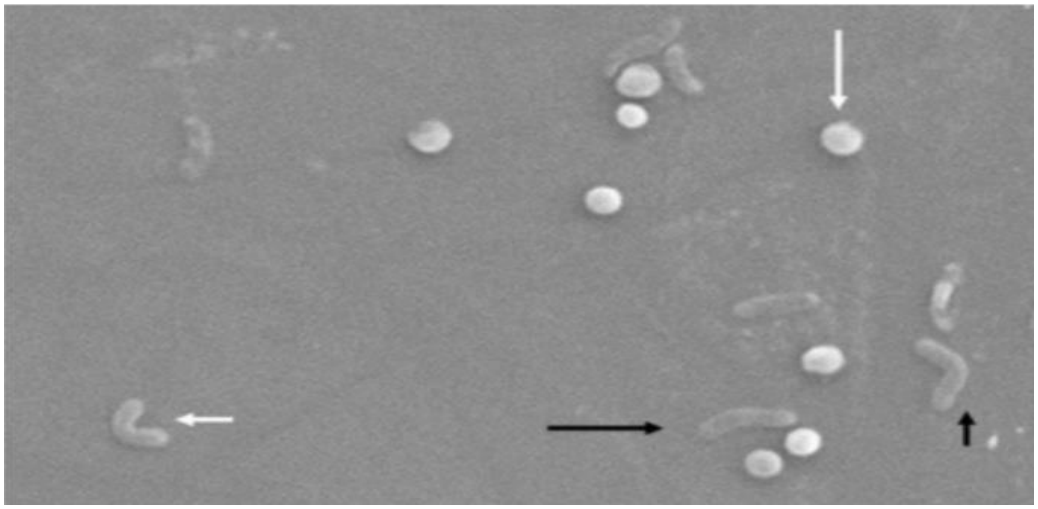
1.4 Vías de transmisión

A pesar de los años transcurridos desde su descubrimiento aún no se conocen con claridad las vías de transmisión (17). El único reservorio conocido es el estómago humano. La evidencia sugiere que el contagio es de persona a persona, especialmente en el contexto intrafamiliar en los primeros años de vida. La madre cumple un papel importante en la transmisión *H pylori*. La transmisión se la vincula a 3 vías posibles: la gastro-oral, la oral-oral y la fecal-oral. En la gastro-oral los vómitos en la infancia asociado a las malas condiciones sanitarias cumplirían un rol. En la transmisión oral-oral, esta sería a través de la saliva. El H pylori puede detectarse en boca en la placa dental y además en pacientes que tienen reflujo gastro esofágico este podría llegar a la boca. La transmisión a través de los cubiertos de comida es muy baja. La otra vía, y la que se cree más relevante es la fecal-oral. El pylori se lo detecta en heces y su transmisión podría ser a través del consumo de aguas contaminadas, alimentos mal lavados. Hay una clara asociación entre prevalencia de H pylori con otros 2 patógenos transmitidos por el agua contaminada como la hepatitis A y la giardiasis (1).

Esta bacteria tiene 2 formas morfológicas, una bacilar con flagelos en uno de sus extremos que es la replicativa y la otra es la que adopta ante condiciones adversas (como mayor aerobiosis, PH alcalino, antibióticos, etc.) que es una forma cocoide, cuya importancia radica en que es viable pero no cultivable y también podría contribuir a su transmisión. Figura 3 (18)

La recurrencia es baja en los países desarrollados pero en países en vías de desarrollo puede ser del 2.9% como Argentina al 30.3% como en Perú. Se deben distinguir 2 conceptos al hablar de recurrencia: recrudescencia, cuando la cepa que causa la recurrencia es idéntica a la tratada inicialmente y reinfección, cuando la cepa es distinta. Para diferenciar ambas situaciones se requiere de estudios de biología molecular que no están disponibles habitualmente para la práctica clínica. La recrudescencia se considera la causa más probable de recaída dentro del año de tratamiento y las formas cocoides de *H pylori* cumplirían un rol importante. Muchas de las recurrencias son en realidad recrudescencias (18).

Figura 3. Formas helicoidales y cocoides de *H pylori*.



Tomada de Sarem & Corti. Gastroenterol y Hepatol 2015

1.5 Mecanismos de patogenicidad

Existen una serie de factores o mecanismos de patogenicidad que permiten a *H. pylori* permanecer y dañar la mucosa gástrica una vez que entra en contacto con el huésped (1,19).

H pylori es capaz de sobrevivir y multiplicarse en el medio gástrico el cual es hostil para el crecimiento de la mayoría de las bacterias por su pH ácido. Las principales características que permiten al *H. pylori* colonizar el moco gástrico son la actividad ureasa, la forma espiral, los flagelos y las adhesinas.

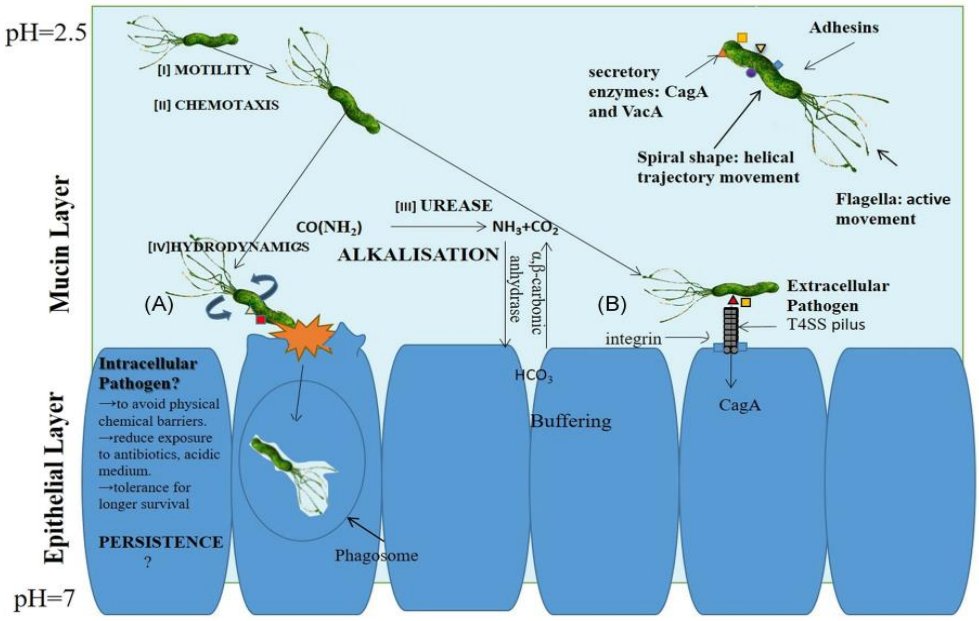
La ureasa es una metaloenzima que hidroliza la urea en amonio y dióxido de carbono. El amonio producido permite neutralizar el medio ácido, aunque un aumento excesivo de amonio sería tóxico para la bacteria. El amonio tiene una función importante en la respuesta inmune del huésped, ya que activa monocitos, linfocitos y polimorfonucleares e induce la liberación de citoquinas, lo cual contribuye al daño del epitelio gástrico. Además produce una serie de daños que afectan a la microcirculación y a las células epiteliales, originando una necrosis del tejido profundo, colaborando en el desarrollo de gastritis atrófica crónica y facilitando el incremento de infecciones virales y carcinogénesis. Además hay una elevada actividad catalasa presente en todas las cepas de *H. pylori* lo cual le confiere protección frente a la acción de radicales libres de oxígeno generados por los neutrófilos.

La motilidad conferida por su forma espiralada y la presencia de flagelos en uno de sus extremos es fundamental para colonizar la mucosa gástrica y como mecanismo de persistencia de la infección.

Únicamente una pequeña proporción de Helicobacter se adhiere a la superficie epitelial, mientras que la mayoría permanece en la capa de moco. Las moléculas bacterianas implicadas en la adhesión son diversas y no todas bien conocidas, aunque recientemente se ha caracterizado la adhesina (Bab A) que interaccionaría con el antígeno Lewis. Su participación podría contribuir a explicar la mayor prevalencia de úlcera péptica en pacientes del grupo sanguíneo 0. La importancia de la adhesión de *H pylori* radica en que está relacionada con la gravedad de las lesiones histológicas.

Por otro lado, el *H pylori* produce factores que contribuyen al daño de la mucosa gástrica como la citotoxina vacuolizante *VacA* y la citotoxina *CagA*. *CagA* es el factor de virulencia más estudiado y sería una oncoproteína. Se asocia con síntomas graves como gastritis severa, atrofia de la mucosa, alto riesgo de úlcera y cáncer gástrico (19,20). Respecto a la citotoxina *VacA*, no todas las cepas de H. pylori expresan actividad *VacA* a pesar que el gen *VacA* está presente en todas ellas. La expresión *VacA* se correlaciona con el mayor desarrollo de úlcera péptica. Figura 4

.**Figura 4. Colonización y persistencia infección *H pylori* en la mucosa gástrica**

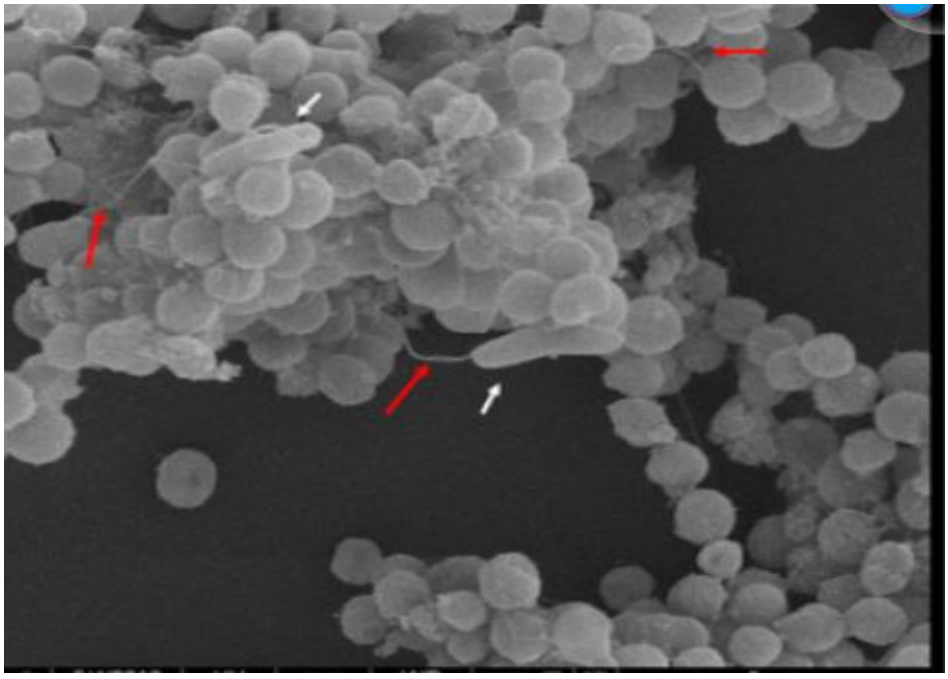


Tomado de Gupta N et al. J Cell Biochem 2019

Otro factor importante es la capacidad del *H pylori* de generar "Biofilms" (21). Estos Biofilms (biopelícula) son poblaciones de *H pylori* que crecen unidos entre sí, adheridos a superficies y envueltos en una matriz extracelular de polisacáridos. Esta estructura permite una fuerte adhesión al epitelio y proporciona protección contra los agentes antimicrobianos. La biopelícula puede jugar un papel importante en el fracaso

del tratamiento ya que H. pylori podría pasar a formas cocoides y volverse resistente a los antibióticos. Figura 5

Figura 5. Biofilms *H pylori* (formas cocoides y flageladas)



Tomado de Elshenawi Y, et al. Antibiotics (Basel) 2023

Todo esto va a generar una fuerte respuesta inmunológica, humoral y celular al sitio de infección que el *H pylori* generalmente evade. La adhesión de H. pylori a las células epiteliales gástricas genera los estímulos iniciales para desencadenar la respuesta inflamatoria. La activación de la célula epitelial comporta la liberación de factores como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, el interferón (IFN) e interleuquinas (IL) como la IL-1, IL-6 e IL-8, que actúan promoviendo el reclutamiento y activación de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos al lugar de la infección. En todos los casos de infección por *H. pylori* aparece un infiltrado inflamatorio crónico en el que se demuestra un marcado predominio de linfocitos T. Las evidencias actuales indican que la infección por *H. pylori* promueve una respuesta predominantemente Th-1, y esto probablemente contribuye a la persistencia de la infección a pesar de producir una respuesta inflamatoria intensa (22,23).

1.5 Métodos diagnósticos

El *H pylori* se puede diagnosticar a través de métodos invasivos (requieren endoscopia con biopsia gástrica) y no invasivos (1,24). La Tabla 1 muestra los distintos métodos que se utilizan y la sensibilidad y especificidad de los mismos

Tabla 1. Métodos diagnósticos *H pylori*

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Utilidad
Serología	**83%**	**87-94%**	**Son útiles para estudios de prevalencia, no diferencia infección activa de pasada**
Antígenos fecales	**83%**	**85-94%**	**Muy útiles tanto pre como post tratamiento. Fáciles de implementar. bajo costo**
Test aire espirado marcado con Carbono	**96-97%**	**93-96%**	**Muy útil tanto pre como post tratamiento**
Histología	**>95%**	**98-100%**	**Requiere endoscopía con biopsias gástricas y está disponible en Argentina**
Prueba ureasa en tejido	**80-95%**	**95-100%**	**Requiere endoscopia con biopsias gástricas. Casi no disponible en Argentina**

La serología tiene la limitación que un resultado positivo puede no indicar efectivamente una infección actual, ya que los títulos pueden mantenerse incluso en pacientes en los que ya fue erradicada la bacteria y también porque podría haber reactividad cruzada con otros microorganismos, lo que hace que la especificidad sea menor. La serología no debería usarse para monitorizar la erradicación de la terapia, su valor es para estudios epidemiológicos. Se utilizan para este fin los anticuerpos Ig G.

La detección de antígenos fecales H pylori por anticuerpos monoclonales es una estrategia muy útil en particular por su bajo costo. Permite realizar el diagnóstico de infección por H. pylori activa y es útil tanto para evaluar infección activa pretratamiento como para evaluar la erradicación.

Un metaanálisis de estudios que utilizaron antígenos fecales *H pylori* mostró una sensibilidad de 94% y una especificidad del 97% previo al tratamiento, al incluir las pruebas diagnósticas monoclonales. En pacientes tratados, la sensibilidad de las pruebas monoclonales alcanzó un 93% y una especificidad del 96% (24).

A esto debemos sumarle una revisión Cochrane reciente que incluyó 29 estudios que evaluaban el antígeno en deposiciones de *H. pylori* en casi 3.000 pacientes, con 1.311 casos positivos para infección por *H. pylori*, mostró una sensibilidad del 83% (con una especificidad del 90%), es decir que se pierden 89 casos de H. pylori por cada mil personas testeadas (25).

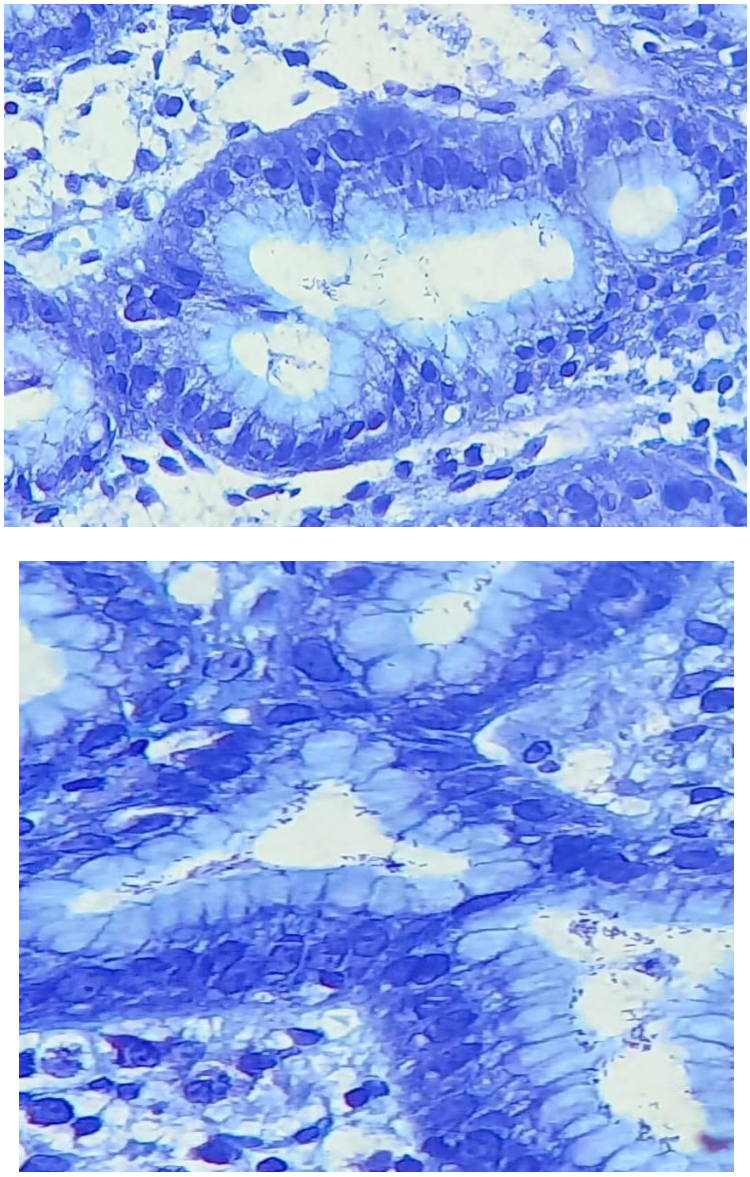
En nuestro medio, resulta de gran utilidad el antígeno en deposiciones para *H. pylori*, especialmente para confirmar la efectividad del tratamiento, dada la gran disponibilidad y facilidad para realizarlo, en comparación con la endoscopía digestiva alta o la prueba de aire espirado. Hay que tener precaución en pacientes que estén cursando un cuadro diarreico, ya que podría reducirse la concentración antigénica y llevar a un falso negativo.

El Test del aire espirado con urea marcada con ^{13}Carbono o ^{14}Carbono es considerado el patrón oro y es el recomendado para buscar de manera no invasiva *H. pylori* previo al tratamiento y como control post-tratamiento de acuerdo con el consenso Maastricht V/Florence. El paciente ingiere urea marcada con ^{13}Carbono o ^{14}Carbono y si la bacteria está presente al tener actividad ureasa, desdobla la urea en amonio y dióxido de carbono marcado con ^{13}Carbono o ^{14}Carbono que se libera por pulmones y se lo detecta en el aire espirado. La prueba de ^{14}Carbono es menos utilizada por tratarse de un isótopo radioactivo y está contraindicada en embarazadas y niños. Su sensibilidad y especificidad supera al 90% de acuerdo a distintos metaanálisis. Dentro de los falsos positivos, se incluyen otras bacterias portadoras de ureasa que pueden estar en la boca o el intestino, tales como Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae y Staphylococcus aureus. Las recomendaciones para control de la erradicación H pylori es realizarlo al menos 4 semanas post-tratamiento, no haber tomado IBP al menos 2 semanas antes y tampoco haber tomado antibióticos 4 semanas antes (24).

Dentro de los estudios invasivos, el examen histopatológico de la mucosa gástrica para buscar H pylori presenta una sensibilidad y especificidad muy alta, superior al 95%, tiene su limitante el costo y ser invasivo. Las muestras se analizan con hematoxilina y eosina y tinciones especiales como el Giemsa. La Figura 6 muestra la presencia de *H pylori* con tinción Giemsa en mucosa gástrica. También las biopsias se pueden analizar

con prueba de la ureasa rápida (se coloca en un gel y si hay H pylori vira de color) pero casi no se usa en nuestro país.

Figura 6. Tinción con Giemsa de mucosa gástrica que muestra el *H pylori*



Fotografía de tinción de Giemsa de histopatología mucosa gástrica a 400 aumentos. Gentileza de la Dra. Silvia Rauch y el Dr. Leonardo Paz del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires

El cultivo H pylori a partir de biopsias gástricas está muy poco disponible para la práctica clínica habitual. Para poder aislar la bacteria hay una serie de factores que deben tomarse en cuenta, como la calidad de la muestra, la presencia de flora

comensal, el tiempo que puede transcurrir hasta el cultivo y el transporte. Requiere personal altamente capacitado. La ventaja del cultivo es que permite evaluar la sensibilidad a diferentes antibióticos. Los estudios moleculares con PCR o secuenciación de próxima generación (NGS) son la opción moderna y permite evaluar no solo la presencia de la bacteria sino también si presenta resistencia antibiótica (26,27). Es de especial utilidad en pacientes que han fallado al tratamiento. No se utilizan en forma habitual fuera de protocolos de investigación.

En Argentina, los métodos más utilizados para evaluar infección activa es la endoscopia con biopsias de antro y cuerpo gástrico. Una vez tratado el paciente para controlar la erradicación *H pylori* se utiliza tanto el Test del aire espirado (usualmente marcado con ^{13}Carbono) o la búsqueda de antígenos fecales para H pylori. No tenemos centros donde se realizan cultivos para *H pylori* en forma asistencial y tampoco para realizar estudios moleculares como parte de la práctica clínica habitual (28).

1.6 Tratamientos actuales

El tratamiento para *H pylori* se ha complejizado en los últimos años principalmente por la resistencia a los antibióticos que ha desarrollado. Es por ello que esquemas que se utilizaron durante años como la terapia triple clásica (inhibidor bomba de protones, claritromicina, amoxicilina) por 7 días ya casi no se puede usar más dado la alta resistencia a la claritromicina a nivel mundial. La OMS ha colocado al H pylori resistente a claritromicina dentro de las bacterias de “alta prioridad” para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos dado la amenaza que constituye para la Salud Pública (misma categoría que el enterococo resistente a vancomicina o el estafilococo resistente a meticilina)(29) .

Los esquemas de erradicación *H pylori* han sido muy variados y cambiantes a lo largo del tiempo y esto se debe a la resistencia del *H pylori* a los distintos esquemas y requiere continuos cambios en los esquemas de tratamiento. El “Santo Grial” para el tratamiento H pylori aún no existe (una terapia altamente eficaz, segura y económica).

La mayoría de los tratamientos se prescriben de manera empírica, sin conocimiento del perfil de resistencia antibiótica. Esto sucede desde los comienzos de las terapias de erradicación y difiere claramente de lo que sucede con otras enfermedades infecciosas bacterianas donde los tratamientos se basan en pruebas de susceptibilidad antibiótica con el objetivo de que el tratamiento sea exitoso en la mayoría de los pacientes y los médicos están muy atentos a los patrones de resistencia en la comunidad. Esto contrasta claramente con lo que sucede en la gastroenterología donde los gastroenterólogos generalmente desconocen los patrones de resistencia en la comunidad del *H pylori* a lo que debemos sumar que raramente se solicitan estudios

para verificar el éxito del tratamiento y se asume que el paciente se curó. Un concepto fundamental en el tratamiento *H pylori* es que se trata de una enfermedad infecciosa y por lo tanto todos los pacientes deben ser tratados, hay que utilizar esquemas altamente efectivos y controlar su erradicación (6,27,28,30–35).

Los tratamientos de primera línea son aquellos que se utilizan por primera vez en pacientes vírgenes (naive) de tratamiento. No hay una recomendación universal de cuál es el mejor esquema de erradicación de primera línea para *H pylori*. Las guías de tratamiento recomiendan utilizar esquemas de primera línea con más del 90% de efectividad.

Los tratamientos que se utilizan en la práctica diaria se basan en Consensos como el Europeo en particular su última versión de Maastricht VI/Florence (17), del American College Gastroenterology (35), Consenso Español (33) pero es evidente que los distintos Consensos reflejan la realidad local de los distintos países. Estas guías de tratamiento recomiendan altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dos o tres antibióticos, elegidos según la resistencia antimicrobiana local con o sin sales de bismuto. Recomiendan esquemas triples con un IBP asociado a 2 antibióticos (claritromicina, amoxicilina) en áreas con baja resistencia a claritromicina y en regiones con alta resistencia a claritromicina (> 15 % determinado por consenso) se recomiendan esquemas cuádruples con o sin bismuto, (basados en claritromicina, amoxicilina, metronidazol o tetraciclinas). Estos esquemas considerados de primera línea se deben prolongar al menos de 10 a 14 días. Los IBP a altas dosis son necesarios para generar un ambiente de replicación activa del H pylori en el estómago además de potenciar el efecto de los antibióticos como la claritromicina y amoxicilina. Los IBP se metabolizan a nivel hepático por el citocromo P450 y los polimorfismos del citocromo P450 2C19 (CYP2C19) afectan la erradicación de H pylori. De acuerdo a la velocidad de su metabolismo (inactivación), hay descriptos metabolizadores rápidos-ultrarrápidos, intermedios y lentos. Cuanto más lento es el metabolismo, la inhibición ácida es más potente. La prevalencia de metabolizadores rápidos-ultrarrápidos es variable en el mundo. Los IBP de primera generación como omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol se encuentran afectados principalmente por este sistema mientras los IBP más recientes como el esomeprazol, rabeprazol se encontrarían menos afectados (1,34,36).

En todas las guías de tratamiento hay consenso que el esquema cuádruple con bismuto, tetraciclina, metronidazol e IBP es un esquema de primera línea con alta efectividad (17,33,35). El problema con este esquema es que el bismuto no está disponible en muchos países y además el gran número de comprimidos que debe tomar el paciente dificulta su adherencia. En los últimos años, se viene utilizando una variante del mismo que utiliza un medicamento denominado Pylera^{R} (su equivalente

en Argentina se llama Trylori^{R}) donde cada cápsula contiene 140 mg de subcitrato de bismuto, metronidazol 125 mg y tetraciclina 125 mg. El paciente debe tomar 3 cápsulas, 4 veces al día (12 comprimidos) junto con el IBP antes del desayuno y cena. El envase viene para 10 días de tratamiento.

El otro esquema, recomendado especialmente por el Consenso Europeo (Maastricht VI/Florence) y el Consenso Español como primera línea de tratamiento es el cuádruple concomitante por 14 días. Este esquema utiliza IBP, claritromicina 500 mg, metronidazol 500 mg y amoxicilina 1 gr, 2 veces al día. Los datos del Registro Argentino H pylori avalan su uso dado la efectividad > 90%.

El consenso Americano de Gastroenterología (35) ha propuesto 2 esquemas nuevos basados en el uso de vonoprazan que es un inhibidor competitivo de la bomba de H^+ K^+ ATPasa (P-CABs), mucho más potente que los IBP en el bloqueo de la secreción ácida y que no se ve afectado por el fenotipo de CYP2C19. Los esquemas propuestos son vonoprazan con amoxicilina (esquema dual) o con amoxicilina y claritromicina. Los datos del estudio pivotal realizado en Estados Unidos y Europa no muestran una efectividad > 90% pero a pesar de esto, se los recomienda como primera línea de tratamiento para uso empírico.

Una de las controversias actuales en el tratamiento es si los tratamientos basados en datos de susceptibilidad del *H pylori* a los antibióticos (determinada ya sea por cultivo, PCR o NGS) produce mejores resultados en cuanto a la erradicación *H pylori* que los tratamientos empíricos. La evidencia que surge de los metaanálisis recientes no muestran que sea superior sobre todo cuando se dispone de datos locales de la efectividad de los tratamientos como el Registro Europeo *H pylori* o en nuestro caso el Registro Argentino H pylori (32,37).

Otro aspecto importante es siempre comprobar la erradicación del *H pylori* al menos 4 semanas después de haber terminado el tratamiento. Es importante realizarlo ya que los tratamientos no son 100% efectivos y si la infección persiste, el daño continúa. Los métodos recomendados para verificar la curación es el Test del aire espirado de urea marcada con carbono o los antígenos fecales con anticuerpos monoclonales. El paciente debe suspender los IBP al menos 2 semanas antes y los antibióticos 4 semanas antes de realizar el control.

Las causas para el fracaso del tratamiento erradicación *H pylori* son múltiples pero utilizando esquemas cuádruples se vinculan principalmente a la resistencia que ha adquirido a los antibióticos, la adherencia del paciente (17,33–35,38) y lo que se evalúa en esta Tesis la obesidad.

1.7 Registro Argentino H pylori

En Argentina disponíamos de escasos datos de la vida real de cuáles son los esquemas de tratamiento que se están utilizando así como de la efectividad y seguridad de los mismos (34). Tomando como modelo el Registro Europeo *H pylori* (39) en el año 2020 se creó el Registro Argentino *H pylori* (*RegArg-Hp*). El mismo, tiene su sede en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires y se encuentra Registrado en ClinicalTrials.gov con la identificación: ID NCT06579365. Su responsable es el autor de esta tesis, Oscar Laudanno y participan más de 30 Investigadores de 8 Provincias Argentinas y en la actualidad tiene más de 1000 pacientes incluidos tratados. El Registro surgió con la idea de crear una red de vigilancia nacional en el manejo de la infección *H pylori* por los gastroenterólogos de Argentina con datos de la vida real, con el objetivo central de conocer los esquemas más efectivos de erradicación y su seguridad. La confirmación de su erradicación es un marcador indirecto de susceptibilidad y resistencia local. Otro de sus objetivos es contribuir a reducir la resistencia a los antibióticos a través del uso de los esquemas más efectivos a nivel local.

El *RegArg-Hp* incluye pacientes mayores de 18 años que dan consentimiento informado para ingresar al registro, con Infección por *H pylori* documentada por cualquier medio considerado válido para el diagnóstico de infección activa (Test del aire espirado con urea marcada con ^{13} Carbono o ^{14}Carbono, Biopsia gástrica con tinciones para detectar H pylori o antígenos fecales) quienes realizan tratamiento de erradicación *H pylori* y tienen un test de control post-tratamiento mediante test del aire espirado con urea marcada con ^{13} Carbono o ^{14}Carbono o antígenos fecales. Se excluyen pacientes con imposibilidad de evaluación del resultado terapéutico con un estudio de erradicación al menos 4 semanas post-tratamiento

En el *RegArg-Hp*, los datos son recogidos en una plataforma virtual donde se registran las variables demográficas, motivo de indicación del tratamiento, método de diagnóstico de la infección así como método de control de su erradicación, tratamiento utilizado, tiempo del mismo, si el paciente era virgen de tratamiento (naive) o tuvo intentos previos de erradicación. La adherencia y eventos adversos son evaluados por entrevista al final del tratamiento y auto reporte por el paciente. Los eventos adversos son categorizados como ausentes, leves cuando no interfirieron con la vida diaria, moderados cuando interfirieron con la vida diaria pero no la impidieron y severos cuando llevaron a discontinuación del tratamiento.

Para definir erradicación de la infección H pylori se consideró como Test válidos el Test del aire espirado con urea marcada con ^{13} Carbono o ^{14}Carbono o antígenos fecales basado en anticuerpos monoclonales entre 4 a 8 semanas de finalizado el tratamiento.

Acorde al criterio del Registro Europeo *H pylori* y en coherencia con la práctica diaria, para evaluar la efectividad de los tratamientos se realiza un análisis por Intención de tratamiento modificada (ITTm), es decir se evalúan todos los pacientes incluidos en el Registro, que completaron su seguimiento y tuvieron un test de control de la erradicación post tratamiento-éxito o fracaso- independientemente del cumplimiento pero excluyendo aquellos con un seguimiento incompleto.

El *RegArg-Hp* se encuentra aprobado por los Comité de Docencia y Ética del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, aprobación por resolución número 314 y por cada uno de los Centros participantes. Todos los pacientes firman un consentimiento informado previo a su ingreso y sus datos se encuentran anonimizados en una base de datos cumpliendo con la normativa de Protección de datos Personales. El proyecto es llevado adelante de acuerdo con los Principios Éticos para las investigaciones Médicas de la Declaración de Helsinki

Los datos iniciales se encuentran publicados en la Revista Medicina (*Buenos Aires*) en 2024 (28). Se analizaron los datos de 727 pacientes quienes recibieron un tratamiento empírico de primera línea en 6 Provincias Argentinas (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires, Santa Fe, Jujuy, Córdoba y Mendoza). La edad promedio de los pacientes fue 48.6 años (±20) y el 66% eran mujeres. Las principales indicaciones de tratamiento para *H pylori* fueron la dispepsia funcional (77.9%) y la úlcera gastroduodenal (12.4%). El diagnóstico de la infección pre-tratamiento fue por endoscopia y biopsia con tinciones especiales en 668 (92%) de los pacientes, mientras el control de la erradicación fue realizado por antígenos fecales o Test del aire espirado con urea marcada con ^{13}Carbono o ^{14}Carbono en 450 (62%) y 276 (38%) de los pacientes respectivamente. Eran alérgicos a la penicilina 29 pacientes (4%).

En la Tabla II se presentan los esquemas de tratamiento realizados y los datos de efectividad. Los esquemas Cuádruples con o sin Bismuto fueron los más utilizados y junto a la terapia secuencial basada en Zinc alcanzaron tasas de erradicación mayores al 90%. En 43 pacientes (5.9%) se prescribió tratamiento concomitante con probióticos. El esomeprazol fue el IBP más prescripto (50% de los pacientes) seguido por el pantoprazol (25%) y el lanzoprazol (15%). En todos los casos fueron indicados a dosis doble.

Cuando comparamos la efectividad de los tratamientos cuádruples (cuádruple concomitante, cuádruple con bismuto, cuádruple secuencial con Zinc) versus las

terapias triples (clásica, con levofloxacina o con metronidazol) se observó una diferencia significativa en las tasas de erradicación, 95 % (IC 95% 93-97) vs 78.9%, (IC 95% 74-84), P< 0.001, OR 4, IC 95% 2.4-6.7.

Tabla 2. Efectividad de los tratamientos de erradicación *H pylori* de primera línea

Esquema	Tratados (N)	Días de tratamiento	Lograron Erradicación (n)	Efectividad ITTm (%)	IC 95%
Cuádruple-B (IBP-B-M-T)	287	10	273	95.12	92-97
Cuádruple-C (IBP-C-A-M)	151	14	143	94.70	91-98
Triple Clásica (IBP-C-A)	118	14	92	77.96	70-85
Triple (IBP-A-L)	90	14	72	80	71-88
Triple (IBP-A-M)	20	14	16	80	NA
Secuencial con Zinc* (IBP-A-Z-L x 7días- IBP-A-Z-M x 7 días)	46	14	44	95.65	90-99
Dual altas dosis amoxicilina (IBP-A 4gr/día)	15	14	12	80	NA

IBP: inhibidor bomba de protones- A: amoxicilina- C: claritromicina-M: metronidazol- L: levofloxacina- B: bismuto. Z: zinc. *Todos pertenecen a un centro de Rosario (provincia de Santa Fe)

La Tabla 3 muestra los eventos adversos registrados. El 29% de los pacientes reportaron al menos un evento adverso. Los eventos adversos más comunes (> 2%) fueron náuseas, vómitos, diarrea, gusto metálico y dolor abdominal. La mayoría fueron transitorios y leves. Un paciente, tratado con esquema cuádruple con bismuto tuvo que discontinuar el tratamiento debido a los eventos adversos (vómitos y diarrea).

Tabla 3. Eventos adversos con los diferentes esquemas

Esquema	Tratados (n)	EA n(%)	EA Moderados (n)	EA severos con Discontinuación
Cuádruple-B (IBP-B-M-T)	287	91 (31,7)	10	1
Cuádruple-C (IBP-C-A-M)	151	45(29.8)	8	No
Triple Clásica (IBP-C-A)	118	31 (26.3)	6	No
Triple (IBP-A-L)	90	25 (27.8)	6	No
Triple (IBP-A-M)	20	6 (30)	1	No
Secuencial con Zinc*	46	10 (21.7)	1	No
Dual altas dosis amoxicilina	15	2 (20)	1	No

EA: eventos adversos*Todos pertenecen a un centro de Rosario (provincia de Santa Fe)

El *RegArg-Hp* sigue activo en la actualidad con más de 1200 pacientes incluidos y actualmente forma parte del Registro LATAM H pylori liderado por el Dr. Arnoldo Riquelme de Chile y del cual participan Investigadores de Perú, Colombia, Ecuador, etc. Además forma parte del Registro mundial *H pylori* liderado por el Dr. Javier Gisbert y la Dra. Leticia Moreira de España.

Capítulo II. OBESIDAD

2.1 Introducción

La obesidad fue reconocida como una enfermedad por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1948 y es considerada como un problema de Salud Pública de alta prevalencia global. Es la quinta causa de muerte a nivel mundial. Los datos recientes indican que 1 de cada 8 individuos en el mundo son obesos. En Argentina, la prevalencia de obesidad se estima en un 36% de la población y tiene junto a Chile (39.5%) y Uruguay (34,7%) las cifras más altas de Latinoamérica según datos de la OMS. La prevalencia en Estados Unidos es mayor aún, del 42,9%. El país con mayor prevalencia mundial es American Samoa con más del 70% de la población(40,41) .

La OMS define a la obesidad como una acumulación excesiva de tejido graso que puede afectar la salud y se diagnostica a través del Índice de Masa Corporal (IMC) que es el cociente entre peso (kg)/estatura en metros^2 (m^2). Este índice es un marcador indirecto de la grasa corporal. Un IMC igual o mayor de 30 es considerado obesidad (40–44).

La obesidad es una enfermedad multifactorial donde el sistema regulador del apetito cumple un rol importante (45–47). El hambre, la saciedad y el balance energético se encuentran regulados por un sistema neurohormonal integrado a nivel del hipotálamo (núcleos ventromedial, arcuato, paramedial y lateral). Los distintos núcleos hipotalámicos están interconectados y reciben información del SNC a través del nervio vago o por vía hormonal. El nervio vago cumple un rol muy importante y es la principal conexión aferente y eferente con el aparato digestivo. Las principales hormonas que participan son la grelina, denominada hormona del hambre, la cual es producida principalmente por las células endócrinas P/D1 presentes en el fundus gástrico y como su nombre lo indica es la que genera la necesidad de alimentarse, aumenta mucho antes de comer y baja al ingerir alimentos. Además de la grelina, la otra hormona que participa en la generación del hambre es la insulina. Su contrapartida son las denominadas hormonas de la saciedad, que son la leptina (producida principalmente por los adipocitos y en menor medida por otras células como las de la mucosa oxíntica gástrica), el GLP-1 (glucagon-lke peptide), el GIP (gastric inhibitory peptide) y la colecistoquinina (CCK). La principal fuente de producción de GLP-1 son las células enterocromafines ubicadas en el íleon-colon, las denominadas células L, mientras el GIP y CCK se producen principalmente por las células enterocromafines del intestino delgado proximal (duodeno-yeyuno) y son las células K e I respectivamente. Este sistema está influenciado por un sistema hedónico de recompensa que no es homeostático y que se activa por alimentos de alta palatabilidad, por su aroma,

textura, presentación de la comida, el crujir del alimento al masticarlo, publicidad. Muchos de estos alimentos generan independientemente de su valor nutricional, sensación de placer y donde intervienen neurotransmisores del SNC como la dopamina, noradrenalina, opioide, serotoninérgico entre otros. "Es por ello que siempre vamos a tener lugar luego de una cena copiosa para un postre pero no para un brócoli". Este circuito de recompensa fue desarrollado por el hombre para su supervivencia hace miles de años atrás donde los alimentos dulces, salados, más ricos en energía y minerales se prefieren por sobre los amargos y ácidos que se vinculan más con alimentos tóxicos y dañinos. En la obesidad estos mecanismos se encuentran alterados. Hay una desregulación, y hormonas como el GLP-1 se encuentran más bajos así como la grelina más alta, hay una progresiva resistencia a la leptina y con un sistema hedónico, de recompensa mucho más activo. A todo esto debemos sumarle la sociedad en la cual está inmerso el hombre, la genética, la comida ultra-procesada y a veces fármacos o cambios hormonales. La pérdida de la calidad del sueño y el estrés son otros factores muy importantes (48,49) .

La obesidad es una enfermedad que incrementa el riesgo de enfermedades metabólicas como la diabetes, hígado graso, enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial, enfermedades músculo-esqueléticas como la artrosis y de múltiples tumores principalmente digestivos como el cáncer de colon (50). Además afecta la calidad de vida de las personas, favorece el desempleo y la productividad laboral. Otro de los aspectos a considerar y que perpetúa el problema es el estigma/discriminación que genera una encuesta realizada por el Instituto Nacional contra la Discriminación, Racismo y Xenofobia (INADI) de Argentina a 11700 personas en 2019 mostró que la obesidad se presenta como una de las primeras causas de discriminación y violencias que experimentan las personas, duplicándose las respuestas de experiencias de discriminación relativas a cuestiones estéticas y a las corporalidades gordas y que además en el Sistema de Salud es uno de los lugares donde se genera, alejando a las personas del mismo (51).

2.2 Nueva definición de obesidad

Desde hace décadas definimos obesidad en base al IMC. El IMC o también llamado Índice de Quetelet fue descripto por primera vez por Alphonse Quetelet en su trabajo "Sur l´homme et le développement se sus facultés. Essai d´une physique sociale (1835)" (Sobre el hombre y el desarrollo de sus facultades. Ensayo sobre física social). Alphonse Quetelet fue un astrónomo y matemático belga que estudió las

características físicas de las personas y su aptitud social y lo llevó a descubrir que "el peso aumenta con el cuadrado de la altura" (52).

En 1972, Ancel Keys, fisiólogo y epidemiólogo de Estados Unidos propone llamarlo IMC y plantea que es el mejor indicador de obesidad (53).

El IMC tiene su gran virtud que es fácil de calcular y hay muchos estudios clínicos que avalan su uso para predecir enfermedades o para decidir tratamientos.

Tiene limitaciones ya que no distingue entre masa muscular, masa ósea y masa de tejido adiposo. Su distribución es diferente en el género masculino y femenino, su cálculo lleva a errores en deportistas de alto rendimiento donde el tejido magro es muy alto, subestima el tejido graso en los adultos mayores, o en aquellos que han perdido masa ósea o muscular y en ciertas razas como la asiáticas lleva a un subdiagnóstico de obesidad. Es por ello que se proponen otras formas para evaluar obesidad como la medición circunferencia de la cintura, índice cintura-cadera, medición grosor de pliegues cutáneos, o utilizar equipos como el escáner de absorciometría de rayos X de energía (DEXA) o de bioimpedancia eléctrica entre otros.

Recientemente un grupo de expertos ha propuesto que el diagnóstico de obesidad no debe limitarse al IMC (54,55). El IMC debería ser el paso inicial para luego sumar otras mediciones para confirmar el diagnóstico como la medición de la circunferencia de la cintura o su medición con equipos especiales como el escáner DEXA. Sin embargo, recomiendan que en aquellos individuos con un IMC > 40 kg/m^2 se debe asumir en forma pragmática que hay un exceso de adiposidad. Además este grupo de expertos propone diferenciar 2 categorías de individuos de obesos:

1. Obesidad clínica, aquellos individuos que tienen mediciones de obesidad y de enfermedades asociadas a la obesidad

2. Obesidad preclínica, individuos con mediciones de obesidad pero no tienen enfermedades asociadas. Esta última categoría no requeriría tratamiento con fármacos ni cirugía sólo recomendaciones generales de modificaciones del estilo de vida y su monitoreo.

Obviamente, no todos los expertos están de acuerdo en indicar tratamientos farmacológicos o cirugía en base al desarrollo de complicaciones.

2.3 Grados de obesidad

A pesar de la controversia recientemente planteada, el IMC es una medición universalmente aceptada y hasta el día de hoy es la base para indicar tratamientos

como la cirugía Bariátrica o los nuevos fármacos agonistas de glucagón (GLP-1) y su cobertura por muchas compañías de seguros médicos o el Estado nacional (56–59).

Se la clasifica según su grado en

Obesidad Leve: IMC 30-34.9 kg/m^2

Obesidad moderada: IMC 35-39.9 kg/m^2

Obesidad severa o mórbida: IMC 40-49.9 kg/m^2

Súper-obesos: IMC > 50 kg/m^2

2.4 Tratamientos actuales

Intervención dietoterápica

Es el pilar fundamental para el tratamiento de la obesidad (58,59). Hay una gran variedad de propuestas alimentarias pero el gran problema es la adherencia. El Consenso intersocietario para el tratamiento de la obesidad en la Argentina las ha clasificado tomando con eje central la disminución de la ingesta energética en:

1. Según su aporte energético en hipocalóricas leves a moderadas o de muy bajo aporte energético
2. Según la manipulación de los macronutrientes en dietas bajas en carbohidratos, dietas altas en proteínas, dietas bajas en grasas
3. Según la manipulación del tiempo: ayuno intermitente
4. Patrones alimentarios saludables aplicados a bajar de peso: dieta mediterránea y dieta vegetariana.

Brevemente los conceptos básicos y la evidencia detrás de cada una de ellas son:
Dietas hipocalóricas: el aporte recomendado es de 1200 a 1400 kcal/día para las mujeres y de 1600 a 1800 kcal/día para los hombres. Los aspectos más relevantes son el consumo de porciones pequeñas, evitar alimentos con alta densidad calórica y fraccionarlos a lo largo del día. Este tipo de dietas, como parte de una intervención integral en el estilo de vida, produce pérdidas de peso promedio de hasta 8 kg en 6 meses. Las dietas muy hipocalóricas generan mecanismos psiconeuroendocrinos compensatorios como el descenso de la leptina (hormona con efecto anorexígeno) y el aumento de la grelina, hormona orexígena. El interjuego de estas hormonas dispara el aumento de la ingesta y, a la vez, disminuye el gasto energético. La termogénesis disminuye a causa de la reducción de la tasa metabólica por el catabolismo muscular. Como consecuencia, el aumento de peso posterior es a expensas del aumento de masa grasa (rebote adipocitario).

Según la manipulación de los alimentos: dietas bajas en hidratos de carbono es una de las más populares y fue descrita por Robert Atkins en la década del 70. La base es que los carbohidratos se vinculan con la obesidad y la cetosis que se genera al dejar de consumirlos disminuye el hambre. Si bien a corto plazo (6 meses) es superior a la hipocalórica, su efectividad disminuye con los meses. Su principal inconveniente es que al ser alta en grasas saturadas y proteínas eleva el LDL y el riesgo de enfermedades cardiovasculares y por la carga proteica su uso debe ser cauto ante problemas hepáticos o renales crónicos o gota.

Ayuno intermitente: como su nombre lo indica hay una restricción calórica en ciertos horarios o días. Hay varias formas de implementarlo, pero es quizás el ayuno prolongado por períodos (16 horas) o el ayuno en días alternos las más utilizadas. Varios estudios han demostrado no solo beneficios para bajar de peso sino también mejoría en el metabolismo glucídico, resistencia a la insulina y la inflamación. Con el ayuno las células activan vías que favorecen la defensa contra el estrés oxidativo y metabólico, y remueven o reparan moléculas u organelas dañadas.

Patrones alimentarios saludables

Bajo este concepto se encuentra la dieta mediterránea (rica en verduras, frutas, frutos secos, legumbres, aceite de oliva, pescados, un consumo moderado de vino con las comidas y productos lácteos con bajo consumo de grasas saturadas. También se encuentra la dieta vegetariana. La evidencia actual para el tratamiento de la obesidad es limitada pero es claro el beneficio para la salud cardiometabólica y calidad de vida.

Como consideraciones finales, la dieta es parte integral de un manejo de la obesidad. La adherencia es el principal factor para el éxito de la misma.

Ejercicio físico

Al igual que la dieta es parte esencial de un estilo de vida saludable y para ayudar a bajar de peso y sostenerlo en el tiempo. Las recomendaciones actuales son de al menos 150 minutos semanales de actividad física aeróbica (mediana intensidad) y de entrenamiento de fuerza al menos 2 veces por semana

Fármacos

Tenemos varios fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad como el orlistat (inhibidor lipasa gástrica y pancreática) produciendo una malabsorción de grasas, naltrexona-bupropión (afectando las vías de recompensa o de la saciedad) pero sin lugar a duda que los fármacos estrella en 2025 son los agonistas GLP-1 y casi han desplazado las otras opciones farmacológicas(60–66) .

Como fue comentado previamente, GLP-1 es una hormona intestinal producida fundamentalmente por las células enterocromafines L del íleon-colon y en menor medida por las células del páncreas y el sistema nervioso central. Tiene una vida muy corta de 1-2 minutos ya que es degradado por la acción de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y hay una rápida la eliminación renal. Comienza a liberarse por el intestino a partir de los 15 minutos de la ingesta de comida alcanzando su pico máximo a los 60 minutos. Su efecto fisiológico primordial es tipo incretina (incretina son hormonas que se producen en el intestino, estimulan la secreción de insulina y bajan la glucosa, las 2 más conocidas son los GLP-1 y el GIP) es decir que aumentan la secreción de insulina además de tener un efecto trófico sobre las células β del páncreas (favorecen su proliferación e inhiben su apoptosis). También inhiben la secreción de glucagón. Pero además del páncreas, hay receptores GLP-1 en distintos órganos. En el estómago, favorecen la relajación de las paredes gástricas y retardan su vaciamiento gástrico lo cual constituye uno de los mecanismos propuestos para favorecer la saciedad. En el Sistema nervioso central (SNC) tendrían un efecto neuroprotector y de estimular la saciedad. Dado su corta vida media, su efecto a nivel del SNC se lo vincula al contacto local con las neuronas distribuidas en los plexos digestivos y éstas envían señales aferentes al SNC, en particular a los núcleos de la saciedad del hipotálamo. También generan una estimulación central del nervio vago y lo cual reduce “comer por ansiedad” un factor clave en la obesidad. A nivel hepático inhiben la producción de glucosa y en el músculo esquelético aumentan la sensibilidad a la insulina. A nivel cardíaco se lo considera cardioprotector dado que mejora la contractilidad y favorece la vasodilatación. El principal estímulo para su liberación es la presencia de alimentos en la luz del intestino. Los estímulos pueden ser tanto los monosacáridos, los aminoácidos y los ácidos grasos en particular los de cadena corta. Los 3 macronutrientes lo estimulan y es por ello que cuanto más densidad nutricional del alimento mayor saciedad.

Es con este contexto que se desarrollaron estos nuevos fármacos agonistas GLP-1, que son análogos del GLP-1 natural pero duran más tiempo. Inicialmente desarrollados para el tratamiento de la diabetes, en la actualidad se ha extendido a la obesidad. Además se ha visto que favorecen dejar de fumar, tomar menos alcohol y hasta podrían ser beneficios en la ludopatía o realizar compras compulsivas. Muchos autores las consideran drogas anti consumo, es más, como un antídoto para un problema central de la sociedad actual que es el “sobreconsumo”. No todos los agonistas GLP-1 desarrollados son útiles en la obesidad. El mecanismo de acción propuesto se relaciona con la estimulación de la saciedad, disminución de la ingesta además que hay estudios que muestran que los pacientes obesos secretan mucho menos GLP-1

Fármacos GLP-1 en la obesidad

Los fármacos aprobados para ser utilizados en la obesidad son:

1. Liraglutida, se utiliza en forma subcutánea (SC) diaria. Fue el primero aprobado pero su administración diaria ha limitado mucho su aceptación
2. Semaglutida, también se utiliza en forma SC, pero semanal. Es la más conocida y de la cual se dispone de mayores datos, con sus 2 presentaciones el Ozempic (sobre todo para diabetes tipo 2) y el Wegovy aprobada para obesidad con una mayor dosis de 2.4 mg semanales. Varios estudios randomizados, controlados, apoyan su utilidad También hay una forma oral pero aprobada solamente para la diabetes tipo 2.
3. Tirzetapida (agonista dual de receptores GLP-1 y GIP) también SC, semanal. Varios estudios randomizados y un metaanálisis apoyan su uso.

   Todas estas drogas logran una pérdida de peso de al menos un 15-20%.

La indicación actual de estos fármacos en obesidad es

IMC ≥ 27 con al menos una comorbilidad (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes tipo 2)

IMC > 30 con o sin comorbilidades

En el 2025 se las considera como las terapias farmacológicas de primera línea. Hay recomendaciones de utilizar la tirzetapida cuando no hay patología cardiovascular asociada ya que su efecto para bajar de peso es más pronunciado. Además estudios recientes muestran beneficio en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada. Como opción la semaglutida 2.4 mg semanales. Si hay enfermedad cardiovascular asociada se recomienda la semaglutida dado que hay estudios que muestran beneficios en disminuir la mortalidad y la tasa de infartos. En pacientes con diabetes tipo 2 ambos están recomendados con la salvedad que si hay patología cardiovascular asociada se prefiere la semaglutida.

Sus principales efectos adversos son las náuseas y vómitos, frecuentes al inicio del tratamiento pero luego van disminuyendo. No es común el abandono del tratamiento por esta causa.

Otro aspecto a considerar es qué pasa al suspenderlos. Esto fue analizado en una extensión del estudio STEP 1 con semaglutida (67). Fueron seguidos 327 pacientes. A la semana 68 de tratamiento, los pacientes con semaglutida habían perdido en promedio un 17.3% del peso mientras que el grupo placebo fue del 2%. Al suspenderlo, los

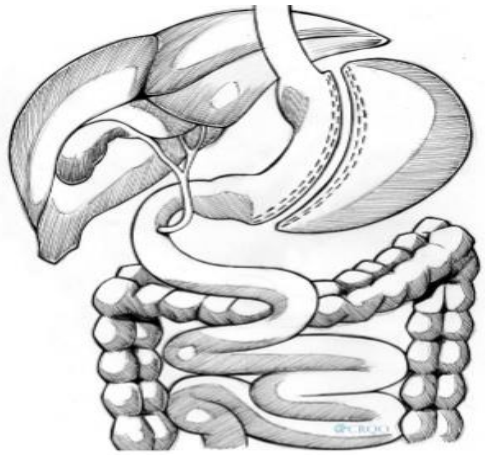
pacientes que habían estado en la rama de tratamiento con semaglutida reganaron un 11.6% del peso perdido mientras que el grupo placebo esto fue del 1.9%, al año, es decir que casi volvieron a su peso inicial al año con una tendencia a seguir ganando peso. Es por ello que en la actualidad se recomienda mantener el tratamiento a largo plazo.

Sus principales contraindicaciones son el embarazo y la historia personal o familiar de cáncer medular de tiroides o de neoplasia endocrina múltiple dado que hay datos en animales de laboratorio que encontraron esta asociación

2.5 Cirugía Bariátrica & Metabólica

La cirugía bariátrica y metabólica (CBYM) es uno de los tratamientos más efectivos para una reducción sostenida de peso a largo plazo, con mejoría de las comorbilidades, calidad de vida y disminución de la mortalidad (57,68–70). La seguridad de la CBYM ha sido extensamente estudiada con una mortalidad peri-operatoria del 0,3 al 2% y no sorprende que en el mundo sea una de las cirugías más frecuentes que se realizan. Los procedimientos más habituales son la gastrectomía vertical tubular (Gastrectomía en manga) y el Bypass gástrico en Y de Roux con un abordaje mini invasivo en muchos centros ya sea por vía laparoscópica o robótica (57,58,71–73). La gastrectomía en manga consiste en la creación de un pouch gástrico (manga o tubo gástrico) mediante el uso de suturas mecánicas y resección del estómago remanente. Se esqueletiza la curvatura mayor gástrica con algún dispositivo de energía adecuado desde el píloro hasta el ángulo de Hiss. La figura 2 muestra el procedimiento.

Figura 2. Gastrectomía en manga

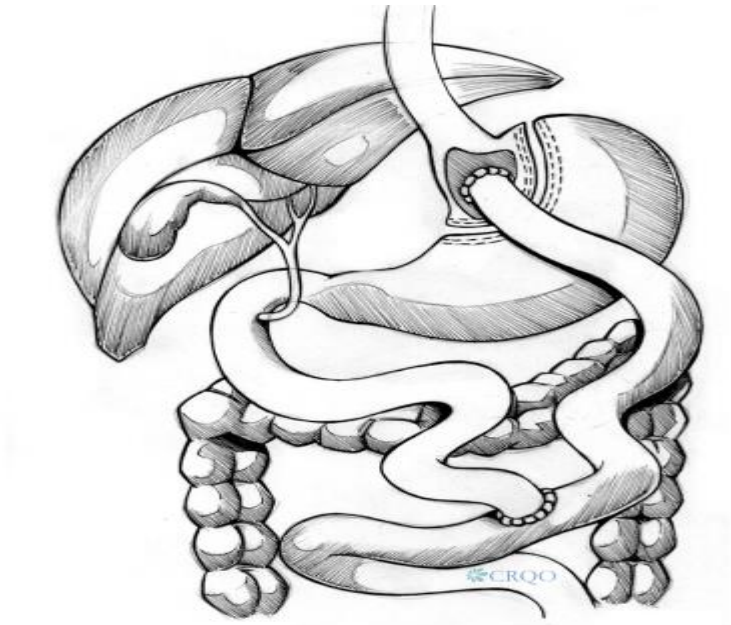


Gastrectomía tubular

Tomado de Consenso Intersocietario de Cirugía Bariátrica y Metabólica. Revista Argentina de Cirugía 2021 (58)

El Bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) es en la actualidad el procedimiento de referencia (gold standard) mundial en cirugía bariátrica. Consiste en crear un pequeño reservorio gástrico (pouch gástrico) no mayor de 60 cm3 de capacidad, tubular y vertical, a expensas de la curvatura menor y separado del resto del estómago (denominado estómago remanente). El estómago remanente queda des-transitado pero no desfuncionalizado. Posteriormente se secciona el yeyuno, y el asa aferente se denomina asa biliar o biliopancreátrica. Luego, el extremo del asa eferente (asa alimentaria o de Roux) se asciende para la anastomosis gastroyeyunal con el pouch gástrico. A continuación, a una distancia no menor de 100 cm del asa alimentaria, se realiza la anastomosis de esta con el extremo del asa biliopancreátrica. Rara vez se reseca el estómago por lo que queda en el abdomen lo cual lo hace prácticamente inaccesible en el caso que deba ser evaluado por endoscopia. La figura 3 muestra el procedimiento

Figura 3. By-pass gástrico en *Y de Roux*



By-pass gástrico en Y de Roux

Tomado de Consenso Intersocietario de Cirugía Bariátrica y Metabólica. Rev Argent Cirug 2021

El by-pass gástrico (con sus variantes) es la que genera mayor pérdida de peso, efecto en la diabetes tipo 2 y no se la vincula tanto con la aparición de reflujo gastroesofágico mientras la manga gástrica tiene menos morbi-mortalidad operatoria, no genera tanta pérdida de peso y el reflujo gastroesofágico es una de sus limitantes.

Durante más de 30 años los criterios de selección de los pacientes para cirugía Bariátrica y metabólica (CBYM) se basaron en el Consenso de 1991 del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (NIH)(74):

1. IMC mayor de 40 kg/m^2 con o sin comorbilidades
2. IMC mayor de 35 Kg/m^2 con una o más comorbilidades, en pacientes que el descenso de peso los podría mejorar como: diabetes tipo 2, hipertensión arterial , dislipidemias, síndrome de Pickwick, enfermedad hepática grasa no alcohólica, síndrome de apnea-hipopnea, obstructiva del sueño, enfermedades cardiorrespiratorias, reflujo gastroesofágico, pseudotumor cerebral, asma, enfermedad articular severa, enfermedad venosa, incontinencia urinaria grave, calidad de vida considerablemente deteriorada y trastornos psicológicos severos relacionados con la obesidad.

En el año 2022 la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) y la International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) han propuesto cambios a estos criterios dado la evidencia surgida de los estudios de los últimos años y son (57):

1. CBYM con un IMC ≥ 35 kg/m2 con o sin comorbilidades
2. Considerar CBYM en individuos con un enfermedad metabólica (diabetes tipo 2) y IMC 30-34.9 kg/m2.
3. Considerar CBYM en individuos con un IMC 30-34.9 kg/m2 que no logran bajar de peso o mejorar sus comorbilidades con otros tratamientos
4. El IMC debe ser ajustado en la población Asiática y un IMC ≥25 kg/m2 sugiere obesidad clínica y aquellos individuos con un IMC ≥27.5 kg/m2 se debería ofrecer CBYM

2.6 Legislación Argentina

El Estado Argentino reconoce a la obesidad como enfermedad, generadora de otras enfermedades y reconoce la necesidad de su prevención y tratamiento. Es por ello que en el año 2008 se aprueba la Ley de Trastornos Alimentarios Nº 26396, reglamentada en 2009 a través de un Decreto del Ministerio de Salud de la Nación 742/2009, reemplazada posteriormente por la Resolución 1420/2022, que es la vigente en la actualidad.

La Ley Nº 26.396 establece el tratamiento integral de la obesidad, está incorporada en el PMO (Programa Médico Obligatorio) y tiene una cobertura del 100%. Esto incluye: los tratamientos médicos necesarios, ya sean nutricionales, psicológicos, clínicos, quirúrgicos, farmacológicos y todas las prácticas médicas necesarias para el cuidado multidisciplinario e integral (75)

Capítulo III. DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN LA OBESIDAD

3.1 Introducción

A pesar de ser una población de alta prevalencia, los pacientes con obesidad se encuentran excluidos o muy sub-representados en la mayoría de los ensayos clínicos farmacológicos. Los datos que disponemos sobre el ajuste de las dosis de los fármacos son escasos. No hay guías de tratamiento claras (76–78).

La obesidad produce cambios fisiopatológicos que afectan la farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de muchos fármacos. Hay un aumento del gasto cardiaco y volumen sanguíneo, un aumento del peso magro y de grasa corporal, retardo del vaciamiento gástrico y alteraciones del funcionamiento de órganos como el hígado (esteatosis hepática) y el riñón (inicialmente hay una hiperfiltración pero luego puede llevar a su disfunción) (79).

3.2 Efecto de la obesidad en el PK de los fármacos

En las personas con obesidad se producen muchos cambios fisiológicos que afectan la PK de los medicamentos(76,77,80,81) y los cuales son:

Absorción: los datos en obesidad son contradictorios. La absorción de fármacos por vía oral es un proceso complejo donde intervienen las características físico-químicas de los medicamentos, fisiología digestiva, ingesta de comidas entre otros. Hay estudios que sugieren que habría un retardo en la evacuación gástrica y esto podría afectar la absorción de los fármacos. La ingesta de alimentos con grasas así como la mayor distensión gástrica podrían explicar estos hallazgos. Maddox A y col evaluaron el vaciamiento gástrico en pacientes obesos y no obesos mediante la técnica de alimentos con isótopos y encontraron que los pacientes obesos presentaban un retardo en la evacuación gástrica (82). Datos similares han sido encontrados por Jackson y col (83). Este retardo en la absorción, genera una menor Concentración máxima plasmática de las drogas (84).

Volumen de distribución: es uno de los parámetros PK más afectados dado el aumento de la masa magra y adiposa así como el volumen sanguíneo. Esto va a afectar no solo la dosis de carga inicial sino también la de mantenimiento. Este volumen de distribución depende de las características físico-químicas de las drogas (no es lo

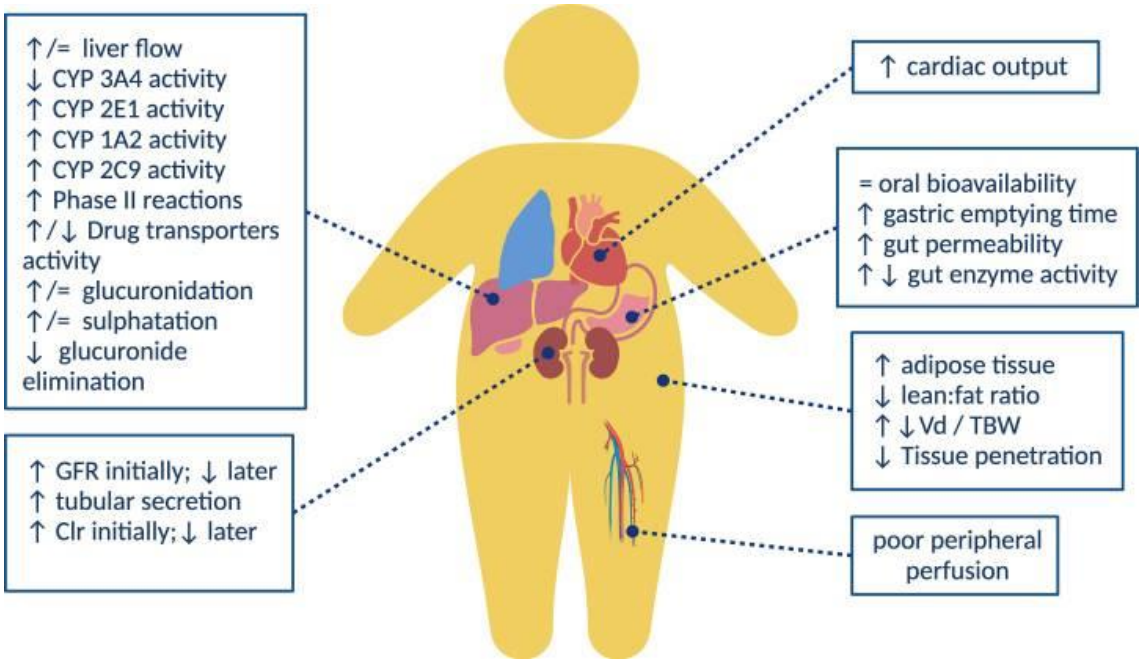
mismo un fármaco hidrofílico que otro lipofílico), del grado de unión a las proteínas y del flujo sanguíneo. La albúmina es la principal proteína de transporte de los fármacos a nivel plasmático sobre todo de aquellos que son ácidos. La obesidad no afectaría el grado de unión a la albúmina pero hay datos que son contradictorios respecto a su unión a la α1-glicoproteína que es un medio de transporte de fármacos más básicos. Cuanto más lipofílica sea la droga, mayor es su volumen de distribución.

Metabolismo: el hígado es el principal órgano a cargo. En la obesidad el hígado se encuentra aumentado de tamaño debido a infiltración grasa pero sin incrementarse su capacidad metabólica y por otro lado aumenta el riesgo de esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Cuando mayor sea la gravedad de la disfunción hepática, mayor es la posibilidad de afectar la PK de los fármacos. Por otro lado hay que mencionar que hay datos contradictorios respecto a la actividad de la familia de enzimas del citocromo P450 (CYP). El CYP2E1 se encuentra muy inducido en la obesidad ya que interviene en el metabolismo de los ácidos grasos, cuerpos cetónicos y es por ello que fármacos que utilizan esta ruta metabólica (como ciertos anestésicos generales) podrían verse afectados. Pero una vez más, los datos son muy escasos.

Eliminación: el efecto de la obesidad en el funcionamiento renal y por lo tanto en la eliminación de las drogas también es objeto de debate. La obesidad puede afectar el clearence de los fármacos a través de 3 vías: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular. En las etapas iniciales se cree que podría haber una hiperfiltración glomerular a expensas de un mayor tamaño renal, mayor flujo renal pero con el tiempo esta hiperfiltración asociada a la hipertensión arterial llevarían a daño renal crónico. El clearence renal afecta principalmente la dosis de mantenimiento de un fármaco (77,79,85).

La Figura 4 muestra los cambios fisiológicos que se producen en el individuo con obesidad y como pueden influir en la PK de los fármacos.

Figura 4. Cambios fisiológicos de la obesidad que afectan el PK de las drogas



Tomado de Ana Castro-Balado y col. Antimicrob Agents Chemother 2024

3.3 Efecto de la obesidad en PD de los fármacos

Si disponemos de datos limitados de la PK de los fármacos, son muchos menos los datos que disponemos de la PD. Hay datos que sugieren que la expresión así como la afinidad de ciertos receptores se encuentra alterada más allá de la afectación de la PK de las drogas sino por factores como la nutrición, genética del paciente con obesidad. En el caso de los antibióticos, además, se debe evaluar la interrelación entre el perfil PK del antibiótico y la susceptibilidad in vitro de la bacteria. La curva de concentración-tiempo del antibiótico se determina en función de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la bacteria, es decir la concentración en la cual se inhibe el crecimiento bacteriano y de la concentración bactericida mínima (CBM) a la cual se logra la lisis bacteriana. Cada antibiótico tiene una cinética bactericida específica. La obesidad

genera cambios en la PK de muchas drogas y es probable que muchos antibióticos se vean influenciados. Estos aspectos son relevantes dado que la utilización de dosis sub terapéuticas produciría fracasos en los tratamientos de las infecciones además de la posibilidad de la emergencia de cepas resistentes (77,81,86).

En resumen muchos de los conocimientos actuales que disponemos sobre el PK y PD de los fármacos en pacientes con obesidad son muy limitados, dependen del tipo de droga y es muy difícil hacer generalizaciones al momento. A pesar de esto, las recomendaciones actuales es realizar ajuste a las dosis de los medicamentos dado que con el dogma actual de "dosis fijas para todos los adultos" hay alta probabilidad que estemos sub tratando a los pacientes y hay distintos estudios que muestran que esto afecta la efectividad de los tratamientos.

3.4 Ajuste de las dosis de los fármacos

No hay un consenso de cuál fórmula de ajuste utilizar (76,77,81). Hay muchas propuestas como se muestran en la Tabla IV

Tabla IV. Fórmulas de ajuste de dosis medicamentos

Parámetro antropométrico	Cómo medirlo
Peso Corporal Total (PT)	**Peso total en Kg**
Peso Ideal (PI)	**Varias fórmulas. La más usada es la de Devine** **Peso Ideal: Hombres 50 + 0.9 x (Altura (cm) - 152)** **Mujer 45.4 + 0.9 x (Altura (cm) - 152)**
Peso Ajustado (PA)	**PA= Factor de corrección (0.4) x [(Peso Total - Peso Ideal) + Peso Ideal]**
Peso Magro	**PM: (9270 x PT)/ (A+B X IMC). A es 6680 y 216 en hombres y 8780 y 244 en mujeres.**
Área de Superficie Corporal (BSA)	**PT x altura en cm)/ 3600**
Fórmula de Cockcrof y Gault	**FG= (140 - Edad) x peso / (creatinina x 72). En la mujer x 0.85**

Peso corporal total

Las dosis de los fármacos en adultos han sido muchas veces establecidas según un paciente ideal que pesa 70 Kg y mide 1,73 m^2 y bajo estos parámetros, el peso corporal total (PT) que es el peso real del paciente es similar al peso ideal (PI), al peso ajustado

(PA) y al peso magro pero en muchos países del mundo esto ya no es representativo de la población general. En el paciente obeso esto no es así ya que el tejido graso y el magro no aumentan en forma proporcional. Es por ello que dosificar al paciente obeso según el PT podría llevar a una sobredosis del medicamento y si dosificamos en base al peso ideal, a una sub-dosificación.

Peso ideal

Este concepto nace en 1943 a partir de una compañía de seguros (Metropolitan Life Insurance Company) de Estados Unidos que elaboró una serie de tablas donde se correlacionaba el peso y la altura en hombres y mujeres con mortalidad y de acuerdo a esto era la cuota del seguro que debían abonar.

Esto derivó en varias fórmulas como la de Devine, Robinson, Miller, Hamwi. De todas ellas, la más utilizada es la de Devine que se muestra en la Tabla IV. El uso del peso ideal como marcador de salud no solo es un mito sino el gran problema que plantea para dosificar un paciente obeso es que solo tiene en cuenta su altura.

Peso ajustado

En esta fórmula se tiene en cuenta no solo el peso ideal, sino también el peso real del paciente y se ajusta por un factor de 0,4 ya que no todo el exceso de peso del paciente es graso. El PA tiene en cuenta el tejido graso y es un balance entre el PT y el PI.

Área de superficie corporal

Denominado BSA en inglés (body surface área) se utiliza para el ajuste de dosis de las drogas quimioterápicas pero no es usual su utilización fuera de este contexto.

Fórmula de Cockcrof y Gault

Esta fórmula se utiliza para estimar el filtrado glomerular y también ha sido propuesta para el ajuste de fármacos.

El IMC no se utiliza dado que no distingue entre masa magra y tejido adiposo

En resumen, hay muchos descriptores antropométricos descriptos, así como fórmulas pero no hay consenso en cuál de ellas utilizar principalmente por los pocos datos disponibles. Utilizar el PT podría llevar a una sobredosificación pero utilizar el PI podría producir rangos sub-terapéuticos. Utilizar el PA para muchos autores es un camino intermedio sobre todo para fármacos hidrofílicos.

3.5 **Desafíos para el ajuste de los antibióticos en el paciente obeso.**

Diversos estudios muestran que la obesidad es un factor de riesgo para el fracaso de los tratamientos antibióticos y plantean la necesidad de ajustar las dosis.

Longo y col (87) de Canadá evaluaron en un estudio retrospectivo, la obesidad como factor de riesgo para el fracaso del tratamiento con antibióticos (definida como fallo a un esquema inicial de antibióticos orales para tratar una infección). Incluyeron en el análisis 6179 pacientes de los cuales 31% tenían sobrepeso y 21% obesidad. Un 16% de los pacientes recibieron amoxicilina como tratamiento. Los autores encontraron la obesidad como un factor de riesgo significativo con un Odds ratio (OR) de 1.26, IC 95% 1.03-1.52 y lo atribuyeron a la utilización de los antibióticos a dosis fijas en esta población.

Pinner N y col (88)de Estados Unidos evaluaron el efecto de la obesidad en el fracaso al tratamiento con *B* lactámicos. El estudio fue retrospectivo, multicéntrico, de cohorte, y encontraron que la obesidad se asociaba a mayores fracasos terapéuticos e internaciones más prolongadas. Vinculan parte de estos resultados a dosis sub-terapéuticas de los B lactámicos y los autores reconocen el problema de ajustar las dosis dado que no hay una fórmula universal.

Falagas y col (85) realizaron una revisión sistemática de la influencia del IMC en el desenlace de las infecciones. Incluyeron 11 estudios, con 3159 pacientes. Los autores encontraron que en varios de los estudios incluidos, la obesidad se asociaba a un peor pronóstico de la infección. Este mismo autor sugiere en otro estudio que las dosis sub-terapéuticas podrían ser responsables del fallo de la profilaxis de las infecciones en este grupo de pacientes con obesidad. Si bien la obesidad es un factor de riesgo per se para las infecciones quirúrgicas la PK y PD de los antibióticos podrían contribuir. La cefazolina es un ejemplo de ello. Esta droga es frecuente de usar como profilaxis quirúrgica y hay estudios que han encontrado que la concentración sérica y tisular se encuentra reducida en el paciente obeso y vinculan estas concentraciones sub-terapéuticas a los fallos de la profilaxis de las infecciones.

La amoxicilina es uno de los antibióticos más frecuentemente prescritos para tratar múltiples infecciones, entre ellas las infecciones del aparato respiratorio y es parte de los esquemas de tratamiento del H pylori. La Amoxicilina es una droga hidrofílica con alta solubilidad. Un estudio reciente de Soares A y col (89) de Brasil evaluaron la PK de la amoxicilina en pacientes obesos y con normopeso luego de una dosis única de 875 mg de amoxicilina. Estudiaron 10 pacientes no obesos y 20 pacientes obesos. Los

autores encontraron una disminución de la concentración plasmática, tiempo máximo y área bajo la curva de la amoxicilina en los pacientes obesos pero solo el incremento del volumen de distribución fue significativo. Esta reducción de exposición fue de al menos un 20%. Los autores recomiendan el ajuste de la dosis de amoxicilina en la obesidad. Basados en sus datos de PK los autores analizan que un incremento de dosis sería aconsejable ya que el volumen de distribución se normalizaría de acuerdo al peso. Una de las limitaciones del estudio fue la no inclusión de pacientes con más de 120 Kg de peso. En otro estudio de Rocha M y col (90) de Brasil evaluaron la PK de la amoxicilina en pacientes obesos, pre y post-cirugía Bariátrica (BGYR). Los autores encontraron una mejoría de las concentraciones de amoxicilina (área bajo la curva) a los 2 meses de la cirugía (promedio de descenso de peso de 17 kg) pero nunca alcanzó los valores normales. Basado en estos estudios, una guía actual del uso de los antibióticos en pacientes obesos recomienda utilizar la amoxicilina a sus dosis máximas en esta población.

Otros antibióticos también estarían afectados (77,84,85). Es el caso del grupo de los aminoglucósidos donde en la actualidad hay recomendaciones de ajustar su dosis en pacientes con obesidad dado su amplio volumen de distribución que tienen al ser drogas hidrofílicas. En general se recomienda ajustarlos de acuerdo al PA pero tampoco hay un consenso universal. La British National Formulary (91) recomienda utilizar el PI mientras otros autores utilizan la fórmula de Cockcroft-Gault. También hay recomendaciones para ajustar la vancomicina en particular su dosis inicial para luego hacer un ajuste según su concentración plasmática. El problema es que no hay consenso sobre el parámetro antropométrico a utilizar ya que hay discrepancias entre los autores si es mejor el PT, PA. PI, etc.

En resumen, los datos actuales sugieren que la obesidad es un factor de riesgo para el fracaso del tratamiento con antibióticos, y esto se debería a la obesidad per se, pero también a las dosis sub-terapéuticas de los antibióticos utilizados. El problema es que los datos son limitados, este grupo poblacional está excluido o sub-representada en los ensayos clínicos y además que los escasos estudios que hay fueron realizados en pacientes críticos donde la sepsis también juega un rol.

Capítulo IV. *HELICOBACTER PYLORI* Y OBESIDAD

4.1 Prevalencia de la infección *H pylori* en el paciente obeso

Los datos prevalencia *H pylori* en el paciente obeso muestran resultados controvertidos. Se han realizado estudios de prevalencia en pacientes candidatos a cirugía bariátrica y los datos son muy variables desde el 8.7% en Alemania al 85.5% en Arabia Saudita. En Argentina, disponemos de 2 estudios. El primero fue realizado por nuestro grupo en 2019, donde se evaluaron 212 pacientes obesos pre cirugía Bariátrica y la prevalencia de la infección *H pylori* fue del 65.5%. Los pacientes eran de la Ciudad y Provincia de Buenos Aires (92). En otro estudio con un diseño muy similar de la Ciudad de Mar del Plata, publicado en 2024 (93), se encontró en 262 pacientes una prevalencia H pylori del 40%. En ambos estudios el diagnóstico de infección se realizó por histopatología de muestras de mucosa gástrica tomadas al momento de la endoscopia pre cirugía Bariátrica. En Latinoamérica se dispone de los datos del grupo del Dr. W Otero de Colombia, quienes encontraron una prevalencia H pylori del 57.8% en 83 pacientes (94).

Hay estudios que han evaluado la prevalencia *H pylori* en forma simultánea entre pacientes obesos y no obesos y la mitad de la biblioteca está a favor de una mayor prevalencia en obesos y la otra mitad en contra (79,95–98).

4.2 Fisiopatología de la obesidad en el paciente infectado con *H pylori*

Desde hace varios años se viene discutiendo en la bibliografía si el *H pylori* está involucrado en la epidemia de obesidad a nivel mundial (79,98,99). Uno de los pilares para sostener esta hipótesis es que la secreción de grelina/leptina se encuentra alterada en los pacientes infectados por *H pylori*. La grelina, como se mencionó previamente, es la hormona del hambre, aumenta con el ayuno y el principal sitio de producción es la mucosa fúndica gástrica. La leptina, hormona de la saciedad, se produce principalmente por el tejido graso y en menor medida por el tejido fúndico gástrico. Se ha hipotetizado que la gastritis crónica secundaria al *H pylori*, genera cambios en la grelina y este es un mecanismo protector anti-obesidad. Varios estudios han analizado la grelina en pacientes con o sin infección *H pylori*, luego de la erradicación *H pylori* y estos estudios muestran resultados muy contradictorios, algunos a favor y otros en contra. Una posible explicación de estos estudios discordantes es que quizás lo más importante es el grado y extensión del daño de la mucosa gástrica secundario a la infección por *H pylori* sea lo más importante. Es decir

en un paciente que tiene una atrofia gástrica severa y extensa están más afectados los mecanismos de control del hambre que en otro sin tanta patología. Esto en general no se encuentra evaluado en la mayor parte de los estudios ya que requeriría de un mapeo gástrico histopatológico amplio o la determinación de pepsinógeno 1/2 en sangre, no disponibles en Argentina.

El péndulo de la Medicina en la actualidad ha cambiado como suele suceder en muchos campos. Es por ello, que en la actualidad los estudios mostrarían todo lo contrario, que la infección *H pylori* es generadora de sobrepeso y obesidad. Varias revisiones sistemáticas con metaanálisis muestran datos a favor. Uno de los estudios más recientes de Baradan A y col (98) evaluó 8 estudios de casos-controles donde se incluyeron 25519 pacientes y encontraron que los pacientes infectados por *H pylori* son más frecuentemente obesos con un OR de 1.46 (IC 95%1.26, 1.68) y que además los pacientes obesos tiene un mayor riesgo de infectarse por *H pylori* con un OR de 1.01 (IC 95%: 1.01, 1.02). La razón de esta asociación es poco clara. Los pacientes infectados por H pylori tendrían una grelina/leptina más baja respecto a pacientes no infectados y esta baja sobre todo de leptina hace que el paciente no tenga saciedad y consuma más alimentos. En segundo lugar, los pacientes infectados por *H pylori* tendrían una mayor resistencia a la insulina vinculado a la desregulación de las citoquinas, dado que habría mayor producción de citoquinas pro inflamatorias como TNF α, interleuquinas 6 y 8 lo cual promovería esta mayor resistencia a la insulina.(100) . En tercer lugar, hay datos que sugieren que los pacientes obesos tienen alterada la maduración de los monocitos en macrófagos en la mucosa intestinal con una menor actividad de los linfocitos natural killer, haciendo que sean más susceptibles a la infección (79,98).

A pesar de estos últimos estudios, la evidencia actual permanece no concluyente y contradictoria.

4.3 H pylori y cirugía Bariátrica

Las distintas guías de Cirugía Bariátrica & Metabólica recomiendan la Video endoscopia Digestiva Alta (VEDA) previo a la cirugía con testeo para *H pylori* y su erradicación de estar presente. Las guías Europeas (101) y Argentina (58) lo recomiendan en forma rutinaria y otras como la de Estados Unidos en forma selectiva ante la presencia de síntomas de los pacientes (102). El objetivo de la VEDA pre cirugía Bariátrica es evaluar que el paciente no tenga patologías relevantes que contraindiquen la cirugía (por ejemplo, un cáncer gástrico temprano), también hallazgos endoscópicos que recomienden cambiar la cirugía planeada (por ejemplo, no se recomienda la manga gástrica si el paciente tiene reflujo gastroesofágico ya que empeora el mismo).

También para tomar biopsias del antro y cuerpo gástrico siguiendo el protocolo de Sydney para evaluar la presencia o ausencia del *H pylori* y para algo muy relevante en la actualidad que es la detección (con su severidad y extensión) de las denominadas lesiones precursoras del cáncer gástrico como son la atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia.

La VEDA preoperatoria tiene muchas consideraciones a favor. En primer lugar, hay poca correlación entre los síntomas del paciente y los hallazgos en la endoscopia alta. Numerosos estudios apoyan este concepto. Se ha descripto una alteración de la percepción visceral en el paciente obeso secundaria a alteraciones en el sistema nervioso autónomo(102,103). Nuestro grupo evaluó los hallazgos endoscópicos pre cirugía Bariátrica en pacientes sintomáticos y asintomáticos en el año 2019 en una serie consecutiva de pacientes obesos (92). Se analizaron 212 pacientes obesos derivados para VEDA pre-cirugía Bariátrica y fueron divididos en 2 grupos: grupo 1 de 72 pacientes que presentaban síntomas digestivos altos previos a la VEDA (reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, distensión, acidez) y se los comparó con 140 pacientes asintomáticos (grupo 2). El grupo de pacientes sintomáticos, tuvo una prevalencia H pylori por biopsia del 62%, en un 20 % de los pacientes la VEDA fue normal y 47% de los pacientes presentaron hallazgos relevantes que cambiaron la cirugía propuesta o la post pusieron. En el grupo de pacientes asintomáticos, la prevalencia *H pylori* fue del 68%, en 25% la VEDA fue normal y en 42% de los pacientes los hallazgos fueron relevantes y cambiaron o post pusieron la cirugía. No hubo diferencias entre los grupos según la presencia de síntomas (P> 0.05). La conclusión fue que la presencia de síntomas no predice los hallazgos endoscópicos en una población con alta prevalencia H pylori y la recomendación fue VEDA preoperatoria en forma sistemática.

Estados Unidos recomienda la VEDA con búsqueda *H pylori* en forma selectiva, basa estas recomendaciones en la baja prevalencia del H pylori en su población (discutible, dado que en los estados donde más población Latina hay la prevalencia es alta) y que los estudios realizados en Estados Unidos muestran que los hallazgos endoscópicos no son significativos para la cirugía Bariátrica y por supuesto el tema de los costos de una VEDA con sedación en Estados Unidos es diferente (102).

La necesidad de erradicar *H pylori* en todos los pacientes positivos previo a la cirugía bariátrica es otro aspecto a considerar. Los datos relacionados a los resultados (outcomes) de la cirugía bariátrica en pacientes infectados o no con *H pylori* son contradictorios y no hay estudios randomizados controlados que aporten calidad a la evidencia disponible. Un estudio retrospectivo evaluó 260 pacientes operados con Bypass gástrico y encontró que la presencia de la infección *H pylori* se asoció en forma

significativa al desarrollo de úlceras marginales (104). Otro estudio retrospectivo encontró que la Erradicación *H pylori* preoperatoria disminuyó en forma significativa la frecuencia de perforaciones post-operatorias (105). Por otro lado hay que mencionar estudios con datos opuestos (106) en el cual se evaluaron 422 pacientes operados con Bypass y no encontraron relación entre las complicaciones post-operatorias y la infección H pylori. Una revisión sistemática con metaanálisis reciente incluyó 14 estudios con más de 340000 pacientes y encontró asociación entre la infección *H pylori* y una mayor incidencia de úlceras marginales (107).

Además, cabe considerar que el *H pylori* es un carcinógeno tipo I y los datos actuales muestran un aumento del número de reportes de cáncer gástrico luego de la cirugía bariátrica en particular luego del By-pass (108–112). Hay que recordar que luego del Bypass gástrico queda gran parte del estómago remanente en el abdomen y no se puede acceder para evaluarlo por VEDA convencional. Una revisión sistemática reciente de Doukas S y col (109) encontró un aumento de los reportes de cáncer gástrico en particular en el estómago excluido. El diagnóstico frecuentemente es tardío dado lo inaccesible para los exámenes endoscópicos (la mayor parte de los diagnósticos fue durante laparotomía exploradora o laparoscopia) y lo asocian a la persistencia de la infección H pylori y el reflujo biliar. Los autores mencionan que quizás es momento de plantearse propuestas de estratificación de riesgo para estos pacientes basados sobre todo en el hallazgo de atrofia gástrica o metaplasia intestinal en la VEDA preoperatoria las cuales son 2 claras lesiones precursoras de cáncer gástrico. En nuestro estudio del año 2019 (92) hubo una prevalencia de metaplasia intestinal del 12 y 10% de los pacientes sintomáticos y asintomáticos respectivamente.

Otro de los beneficios del tratamiento *H pylori* estaría relacionado a la anemia ferropénica. La búsqueda de H pylori y su erradicación, de estar presente, se recomienda actualmente para el manejo de los pacientes con anemia ferropénica sin causa clara. Por otro lado, la anemia ferropénica es una complicación habitual del paciente post cirugía bariátrica y si bien en parte se debe a los cambios anatómicos producidos, *H pylori* podría contribuir a la misma (1,113).

4.4 Tratamiento *H pylori* en el paciente con obesidad

Hasta la actualidad las guías de tratamiento no plantean esquemas de erradicación o dosificación distintas de los medicamentos para tratar la infección por *H pylori* en el paciente obeso a pesar que hay datos que sugieren que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el fracaso del tratamiento de erradicación.

El primer estudio que planteó esta posibilidad fue el de Abdullahi M y col (114) de la Universidad de La Sapienza, Roma, publicado en 2008, quienes evaluaron la

erradicación de H pylori en pacientes con sobrepeso/obesidad vs pacientes con normopeso. Utilizaron un esquema que debería estar en desuso como es el triple clásico (IBP, claritromicina y amoxicilina por 1 semana). Trataron 40 pacientes con IMC≥ 25 (no todos eran obesos) vs 41 pacientes con IMC < 25. Encontraron una erradicación H pylori en el 55% de los pacientes con sobrepeso/obesidad vs 85.4% en los pacientes con normopeso, P < 0.05, OR 4.7 (IC 95% 1.64-13.87).

El segundo estudio fue de nuestro grupo (115), publicado en 2020, donde se evaluaron las tasas erradicación H pylori en pacientes obesos pre cirugía Bariátrica vs pacientes con IMC normal. Se utilizó un esquema cuádruple concomitante por 14 días (recomendado como primera línea empírica por los Consensos). El estudio fue prospectivo, multicéntrico y se incluyeron en el análisis 75 pacientes obesos vs 76 con IMC normal. Las tasas de erradicación fueron del 69.7% en el grupo de pacientes obesos vs 88 % en el grupo con normopeso, la P fue < 0.05 y el OR fue de 3.18 (IC 95% 1.3-7.4).

La principal hipótesis en ambos estudios para explicar estas bajas erradicaciones del *H pylori* fueron las dosis subterapéuticas de los antibióticos y que se debería tratar diferente esta población.

Otros estudios han evaluado la erradicación *H pylori* en pacientes obesos en plan de cirugía bariátrica pero sin un grupo control. Cerqueira R y col(116) publicaron en 2015 los resultados de la efectividad del esquema cuádruple concomitante por 14 días en una cohorte de 600 pacientes obesos tratados con este esquema pre cirugía Bariátrica. Los autores de Portugal, encontraron una efectividad del esquema del 69.3 %. Como ya fue comentado, este esquema es primera línea de tratamiento en Europa (Consenso de Maastricht) sobre todo en países donde el bismuto no está disponible ya que logra tasas de erradicación > 90%.

Cuesta Hernández M y col (117)de Madrid evaluaron en forma retrospectiva la erradicación *H pylori* en pacientes en plan de cirugía Bariátrica (BGYR) y compararon 2 esquemas, la terapia triple clásica con IBP, claritromicina, amoxicilina vs la triple con levofloxacina, ambas por 10 días. Los autores encontraron una efectividad del 80% en la triple clásica y del 91% en la triple con levofloxacina. El estudio tiene serias limitaciones principalmente vinculadas a que utilizó como indicador de infección activa la serología para *H pylori*, algo que no se recomienda ya que no es indicador de infección activa. Por otro lado, debemos tener presente que ambos esquemas no son considerados de primera línea en la actualidad dado el alto fracaso que tienen.

No sorprende que los esquemas de tratamiento puedan tener una efectividad diferente de acuerdo a los países o regiones. Es por ello que la recomendación actual

es utilizar tratamientos de primera línea de alta efectividad basados en datos de susceptibilidad antibiótica local o en los datos de los Registros *H pylori*.

A esto debemos sumarle que los datos con la nueva generación de P-CABs (ejemplo vonoprazan) no están mostrando los mismos resultados en Occidente que en Oriente. En Occidente los tratamientos basados en vonoprazan están lejos de lograr más del 90% de erradicación como se publica en Oriente. Una de las principales hipótesis se relaciona al IMC diferente entre ambas poblaciones (118).

Por otro lado, hay autores que niegan esta relación y sugieren que el problema es la mayor resistencia a los antibióticos en esta población (119). No hay datos de resistencia bacteriana específicos para esta población pero si disponemos de 2 estudios clínicos donde optimizar las dosis de los antibióticos mejoró las tasas de erradicación H pylori.

Pintar T y col (120)de la Universidad de Liubliana, Eslovenia publicaron en 2018 un ajuste de dosis de los antibióticos en esta población mejoraba las tasas de erradicación *H pylori*. Fue un estudio retrospectivo sobre 73 pacientes obesos pre cirugía Bariátrica que fueron tratados con un esquema triple basado en IBP, amoxicilina y metronidazol por 7 días. La dosis de los antibióticos fue optimizada utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y donde los pacientes recibieron en promedio un 30% más de dosis de los antibióticos logrando una tasa de erradicación del 92%.

El otro estudio fue de nuestro grupo, publicado en 2020 (121). Estudio prospectivo, multicéntrico donde se comparó las tasas de erradicación de H pylori en 2 grupos de pacientes obesos. Uno se los trató con el esquema cuádruple concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina, metronidazol) a dosis fijas vs el mismo esquema pero donde se optimizó la dosis de amoxicilina y metronidazol de acuerdo al peso. Se incluyeron 51 pacientes en el grupo a dosis fijas y 53 en el grupo ajustado a peso. Las tasas de erradicación fueron del 66.1 % en el grupo a dosis fijas versus 86.3% en el grupo ajustado a peso, $P< 0.05$, RR 1.31 (IC 95% 1.05-1.63). Hubo 2 discontinuaciones en el grupo tratado a peso ajustado y mayores eventos adversos. Dadas las características de los eventos adversos (náuseas, vómitos) los autores atribuyeron que gran parte de estos efectos adversos se debieron al ajuste de la dosis del metronidazol (122).

Capítulo V. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1 Justificación e impacto

A partir del año 2010, luego de la aprobación de la Ley de Trastornos Alimentarios Nº 26396 se hizo mucho más frecuente la cirugía Bariátrica y es por ello que los gastroenterólogos comenzamos a recibir con cierta frecuencia pacientes derivados para VEDA preoperatoria y búsqueda de *H pylori* y su tratamiento de estar presente. Es en este contexto donde comenzamos a notar con nuestro grupo que los pacientes impresionaban responder menos a los esquemas de erradicación. Luego de un ateneo de revisión del tema, encontramos muy pocos datos y solo una mención muy escueta por parte del Consenso Europeo H pylori Maastricht IV respecto a que parecía que los pacientes obesos respondían menos a los tratamientos y recomendaba realizar más estudios. Es en este contexto que decidimos conformar un grupo de estudio de este tema liderado por quien escribe esta Tesis doctoral (Oscar Laudanno) y acompañado por Gabriel Ahumarán, Marcelo Thomé, Patricia González, Pablo Gollo y Marina Khoury. La conformación de este grupo de estudio se basó en primer lugar, en la amistad forjada a lo largo de muchos años de trabajo conjunto durante la residencia y, posteriormente en distintos Hospitales e Instituciones privadas. El centro de referencia es el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari de la Universidad de Buenos Aires, donde se desempeñan Oscar Laudanno y Marina Khoury. Además, participan otros centros: la Clínica Monte Grande, con Oscar Laudanno, Gabriel Ahumarán y Pablo Gollo; y el Sanatorio Trinidad San Isidro, con Oscar Laudanno, Marcelo Thomé y Patricia González. Todos ellos son gastroenterólogos, excepto Marina Khoury, quien pertenece al Departamento de Docencia e Investigación del Instituto Lanari y se desempeña como asesora metodológica. Hasta el momento, los datos que vinculan la obesidad como factor de riesgo para el fracaso del tratamiento de erradicación de H pylori son escasos. En Argentina, los únicos datos que contamos sobre la erradicación del *H pylori* en esta población son los publicados por nuestro grupo pero aún quedan muchos “Gaps” en el conocimiento. Además, en la literatura médica analizada no se han encontrado datos sobre la influencia del grado de obesidad en la erradicación del H pylori. Tampoco hay estudios que hayan explorado ajustar las dosis de amoxicilina en el paciente obeso para mejorar la erradicación *H pylori*. Se eligió la amoxicilina dado que es una droga frecuentemente empleada en los esquemas de tratamiento H pylori, posee un amplio margen terapéutico y el *H pylori* casi no ha desarrollado resistencia a la misma. No se utilizó un esquema con bismuto dado que al momento de realizarse los estudios la terapia combinada (bismuto, metronidazol, tetraciclina) no se encontraba disponible en Argentina. Tampoco se utilizó esquemas con vonoprazan/tegoprazan dado que aún no se encuentran disponibles en nuestro país.

Preguntas planteadas:

1. ¿Es la obesidad un factor de riesgo para el fracaso de los tratamientos *H pylori* y por lo tanto debemos tenerla presente al momento de tratar al paciente?
2. Si la obesidad influye, ¿a mayor grado de obesidad hay mayores probabilidades de fracaso de los tratamientos?
3. Si la causa de los fracasos de los tratamientos son las dosis subterapéuticas de los antibióticos, ¿ajustarlos al peso mejoraría las tasas de erradicación?

5.2 Hipótesis

La obesidad afecta la erradicación del *Helicobacter pylori*

5.3 Objetivos

Objetivo general

Evaluar la influencia de la obesidad en la erradicación de la infección por *H pylori*

Objetivos específicos

Los objetivos específicos se dividieron en dos bloques:

Bloque 1:

Evaluar las tasas de erradicación *H pylori* en pacientes obesos en plan de cirugía bariátrica y aquellos con un IMC normal, tratados con el esquema cuádruple concomitante.

Evaluar la relación entre el IMC y las tasas de erradicación *H pylori* en pacientes con IMC normal y diferentes grados de obesidad tratados con un esquema cuádruple concomitante.

Bloque 2:

Explorar las tasas de erradicación *H pylori* en aquellos pacientes obesos tratados con el esquema cuádruple concomitante con una dosis optimizada de amoxicilina (50 mg/Kg/día).

Explorar los eventos adversos de una dosis optimizada de amoxicilina (50 mg/Kg/día) en la erradicación H pylori en pacientes obesos

Capítulo VI. METODOLOGIA

6. Diseño

Estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico, observacional, de una base de datos prospectiva.

6.1 Bloque 1

6.1.2 Población. Criterios de Inclusión y exclusión

Grupo de pacientes con obesidad

Criterios de inclusión

1. Pacientes derivados para VEDA pre cirugía Bariátrica
2. Test positivo para *H pylori* por histopatología
3. IMC ≥ 35 con o sin comorbilidades
4. Mayores de 18 años.
5. Tratados por primera vez para *H pylori* (vírgenes de tratamiento)

Criterios de exclusión

1. Intentos previos de erradicación *H pylori*
2. Pacientes embarazadas o lactancia
3. Alérgicos a la penicilina o las drogas del esquema.
4. Tratamiento con antibióticos, bismuto o inhibidores bomba de protones 4 semanas previas
5. Cirugía gástrica o Bariátrica previa
6. Co-morbilidades graves (cardíacas, pulmonares, hepáticas, renales, oncológicas)

Grupo de pacientes control

Criterios de Inclusión

1. Pacientes derivados para VEDA por dispepsia
2. Test positivo para *H pylori* por histopatología
3. IMC entre 18.5 a 24.9 (normopeso) con o sin comorbilidades
4. Mayores de 18 años.
5. Tratados por primera vez para *H pylori* (vírgenes de tratamiento)

Criterio de exclusión

1. Intentos previos de erradicación *H pylori*

2. Pacientes embarazadas o lactancia

3. Alérgicos a la penicilina o las drogas del estudio

4. Tratamiento con antibióticos, bismuto o inhibidores bomba de protones 4 semanas previas

5. Cirugía gástrica o Bariátrica previa

6. Co-morbilidades graves (cardiacas, pulmonares, hepáticas renales, oncológicas)

6.1.3 Métodos

El período de estudio abarca de Mayo 2017 a Diciembre 2022. A todos los pacientes se les realizó una VEDA de la forma habitual, con ayuno de 8 horas y con sedación (propofol) administrada por anestesiólogo. Durante la misma se tomaron biopsias gástricas para la búsqueda de *H pylori*. Las muestras fueron fijadas en formol al 10% y enviadas a patología. El Servicio de Patología siguió el procedimiento estándar que consiste en incluirlas en parafina y de cada muestra se extrajeron múltiples secciones histológicas de cinco micras que fueron coloreadas con hematoxilina y eosina. Si el *H pylori* no era identificado se coloraron además con Giemsa. El análisis histopatológico de las muestras gástricas mostró que estaban infectados por H pylori. Todos los pacientes fueron tratados con un esquema cuádruple concomitante basado en pantoprazol 40 mg, claritromicina 500 mg, amoxicilina 1 gr y metronidazol 500 mg cada 12 hs, por 14 días de duración. Los fármacos fueron prescriptos 30 minutos antes del desayuno y de la cena.

Se incluyeron en el análisis 129 pacientes obesos en plan de cirugía bariátrica y 75 pacientes con un IMC normal. Estos pacientes fueron parte de dos estudios prospectivos previamente realizados (115,121). Tabla 4.

Tabla 4. Estudios incluidos (115,121)

	Erradicación *H pylori* en pacientes obesos pre-cirugía Bariátrica	Tratamiento individualizado de erradicación del *H pylori* en pacientes obesos pre-cirugía Bariátrica	N
Pacientes obesos en plan de cirugía bariátrica	**76**	**53**	**129**
Pacientes con IMC normal con dispepsia	**75**	**0**	**75**
Total	**151**	**53**	**204**

Como se observa en la Tabla 4 en el primer estudio (115) se evaluó las tasas de erradicación *H pylori* en pacientes con IMC normal con dispepsia y se los comparó con pacientes obesos en plan de cirugía bariátrica, mientras en el segundo estudio (121) se evaluó las tasas de erradicación H pylori en pacientes obesos tratados con un esquema cuádruple a dosis fijas vs el mismo esquema pero donde se ajustó al peso corporal la dosis de amoxicilina y metronidazol. Solo se incluyeron para su análisis aquellos pacientes tratados con el esquema cuádruple concomitante a dosis fijas. El grupo de pacientes obesos fue además estratificado acorde a su grado de obesidad para su evaluación, quedando constituidos 4 grupos:

Grupo 1: IMC 18.5–24.9 kg/m 2

Grupo 2: IMC 35-39.9 kg/m2 (Obesidad grado 2)

Grupo 3: IMC 40-49.9 kg/m 2 (Obesidad grado 3)

Grupo 4: IMC > 50 kg/m 2 (Obesidad grado 4)

La variable eficacia del tratamiento se evaluó mediante el Test del aire espirado de urea marcada con ^{13}Carbono, 6 a 8 semanas después del tratamiento. Un test negativo se consideró como éxito del tratamiento. No se permitió la toma de antibióticos o Inhibidores de bomba de protones (IBP) luego de la finalización del tratamiento hasta la realización del Test de urea marcada con ^{13}Carbono. En el grupo de pacientes en plan de cirugía bariátrica el Test se realizó siempre previo a la cirugía.

Los pacientes fueron evaluados en al menos 3 ocasiones. En la primera consulta se registraron sus datos, antecedentes médicos y se prescribió el tratamiento explicando en forma clara y comprensible la importancia del mismo, la posología correcta y posibles eventos adversos. Se les pidió además que no tomaran alcohol durante el tratamiento. La segunda consulta fue al finalizar el tratamiento donde se evaluó la adherencia y eventos adversos por auto-reporte del paciente así como por interrogatorio dirigido. Se consideró buena adherencia cuando el paciente tomó más del 90% de la medicación.

Los eventos adversos fueron graduados en severidad de acuerdo a su impacto en la vida diaria del paciente y necesidad de intervención médica de acuerdo a la clasificación OMS.

Leves: no impactan en la vida diaria del paciente y no requieren intervención médica

Moderados: impactan en la vida diaria del paciente, requieren intervención, pero permiten su continuación

Severos: inhabilitan al paciente en su vida diaria y requieren intervención médica

La última evaluación fue con los resultados del test del aire espirado ^{13}Carbono donde se determinó la curación o la falla terapéutica

El análisis de eficacia se realizó por Intención de tratamiento donde se incluyeron todos los pacientes que habían tomado al menos una dosis del esquema.

6.2 **Bloque 2**

6.2.1 **Población. Criterios de inclusión y exclusión**

Pacientes con obesidad

Criterios de inclusión

1. Pacientes derivados para una VEDA pre cirugía Bariátrica
2. Test positivo para *H pylori* por histopatología
3. IMC ≥ 35 con o sin comorbilidades
4. Mayores de 18 años.
5. Tratados por primera vez para *H pylori* (vírgenes de tratamiento)

Criterios de exclusión

1. Intentos previos de erradicación *H pylori*

2. Pacientes embarazadas o lactancia

3. Alérgicos a la penicilina o las drogas del esquema.

4. Tratamiento con antibióticos, bismuto o inhibidores bomba de protones 4 semanas previas

5. Cirugía gástrica o Bariátrica previa

6. Co-morbilidades graves (cardiacas, pulmonares, hepáticas renales, oncológicas)

6.2.2 **Métodos**

El período de estudio abarca de Mayo 2021 a Febrero 2023. A todos los pacientes se les realizó una VEDA de la forma habitual, con ayuno de 8 horas y con sedación (propofol) administrada por anestesiólogo. Durante la misma se tomaron biopsias gástricas para buscar *H pylori*. Las muestras fueron fijadas en formol al 10% y enviadas a patología. El Servicio de Patología siguió el procedimiento estándar que consiste en incluirlas en parafina y de cada muestra se extrajeron múltiples secciones histológicas de cinco micras que fueron coloreadas con hematoxilina y eosina. Si el *H pylori* no era identificado se coloraron además con Giemsa. El análisis histopatológico de las muestras gástricas mostró que estaban infectados por *H pylori*. Se incluyeron en el análisis 48 pacientes tratados con el esquema cuádruple concomitante con la dosis optimizada de amoxicilina a 50 mg/Kg. Se comparó la eficacia y seguridad de este esquema con el grupo de 129 pacientes obesos tratados con el esquema a dosis fijas (Tabla 4), quedando constituidos dos grupos de pacientes:

Grupo 1: 48 pacientes obesos tratados con el esquema cuádruple concomitante con una dosis optimizada de amoxicilina

Grupo 2: 129 pacientes obesos tratados con el esquema cuádruple concomitante a dosis fijas

La dosis de amoxicilina se calculó de acuerdo a la fórmula de peso ajustado (PA) hasta un máximo de 6 gr/día. La amoxicilina se administró en 3 tomas al día.

PA= Factor de corrección (0.4) x [(Peso Total - Peso Ideal) + Peso Ideal]

Para el cálculo del peso ideal se usó la Fórmula de Devine:

Peso Ideal: Hombres 50 + 0.9 x (Altura (cm) - 152)

Mujer 45.4 + 0.9 x (Altura (cm) - 152)

La variable eficacia del tratamiento se evaluó mediante el Test del aire espirado de urea marcada con ^{13}Carbono, 4 a 8 semanas después del tratamiento. Un test negativo se consideró como éxito del tratamiento. No se permitió la toma de antibióticos o Inhibidores de bomba de protones (IBP) luego de la finalización del tratamiento hasta la realización del Test de urea marcada con ^{13}Carbono. En todos los pacientes el Test se realizó siempre previo a la cirugía bariátrica.

Los pacientes fueron evaluados en al menos 3 ocasiones. En la primera consulta se registraron sus datos, antecedentes médicos y se prescribió el tratamiento explicando en forma clara y comprensible la importancia del mismo, la posología correcta, posibles eventos adversos. Se les pidió además que no tomaran alcohol durante el tratamiento. La segunda consulta fue al finalizar el tratamiento donde se evaluó la adherencia y eventos adversos por auto-reporte del paciente así como por interrogatorio dirigido. Se consideró buena adherencia cuando el paciente tomó más del 90% de la medicación. En esta consulta además se les indicó el Test del aire espirado con ^{13}Carbono que se realizó a partir de las 4-8 semanas de finalizado el tratamiento.

Los eventos adversos fueron graduados en severidad de acuerdo a su impacto en la vida diaria del paciente y necesidad de intervención médica de acuerdo a la clasificación OMS.

Leves: no impactan en la vida diaria del paciente y no requieren intervención médica

Moderados: impactan en la vida diaria del paciente, requieren intervención, pero permiten su continuación

Severos: inhabilitan al paciente en su vida diaria y requieren intervención médica

La última evaluación fue con los resultados del test del aire espirado ^{13}Carbono donde se determinó la curación o la falla terapéutica.

El análisis de eficacia se realizó por Intención de tratamiento donde se incluyeron todos los pacientes que habían tomado al menos una dosis del esquema.

6.2.3 **Tamaño de la muestra**

Si bien el estudio es retrospectivo, se estimó un tamaño de muestra para encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Se partió de los datos de efectividad que se disponían en la población de pacientes obesos que era del 68,2% en 129 pacientes tratados y se calculó el tamaño muestral considerando una efectividad del tratamiento optimizado de amoxicilina del 90%, con un nivel de confianza del 95%, un margen de error del 5%, 80% de potencia estadística (β 0.20) y el tamaño muestral calculado fue de alrededor de 48-50 pacientes**.**

6.3 **Variables analizadas**

EDAD: edad del paciente en años en el momento del diagnóstico de la infección, en número absoluto. Variable cuantitativa discreta.

SEXO: sexo del paciente. Variable cualitativa nominal. Dos categorías: Masculino,

Femenino.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL. Si bien es una variable cuantitativa, continua para el estudio se transformó en cualitativa ordinal. Normopeso, obesidad grado 2, grado 3 y grado 4

DIABETES: si el paciente refiere diagnóstico de diabetes. Variable cualitativa nominal. Si, No

FUMADOR: si el paciente refiere que fuma. Variable cualitativa nominal. Si, No

EFICACIA: resultado del test post tratamiento. Es la variable principal. Variable cualitativa nominal. Dos categorías:

Éxito: éxito terapéutico, tratamiento eficaz, erradicación (test negativo).

Fracaso: fracaso terapéutico, tratamiento ineficaz, no erradicación (test positivo).

EVENTOS ADVERSOS: cualitativa, nominal. Sí, No. Además se recolectó el evento adverso específico (ej. dolor abdominal, vómitos, rash)

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: si cumplió con más del 90% de las tomas. Variable cualitativa nominal. Si, No

SEVERIDAD EVENTOS ADVERSOS: si tuvo eventos adversos se categorizan según el impacto en la vida diaria. Variable cualitativa ordinal. Leves, Moderados, Severos

6.4 Análisis estadístico

Los datos se registraron en una planilla Excel versión 2013 y el análisis estadístico fue realizado con el software Stata 16.1 (StataCorp, TX, USA). Los datos fueron expresados como número (porcentaje), mediana y rango según corresponda. Se calculó el porcentaje de erradicación y su Intervalo de confianza 95% (IC 95%). Los porcentajes de erradicación se compararon con Chi cuadrado, corrección de Yates y se utilizó Kruskal-Wallis para las otras variables. Se calcularon los Odds ratios ajustados (OR) y sus IC 95%.

Para evaluar si había diferencias significativas entre los grupos de acuerdo al IMC se realizó un análisis inicial con la prueba de Chi cuadrado para detectar si había diferencias significativas entre los grupos con distinto IMC. Para identificar los grupos con diferencias se utilizó la prueba de corrección de Bonferroni (La corrección de Bonferroni se utiliza para controlar el riesgo de falsos positivos cuando se realizan múltiples comparaciones con este análisis, dando resultados más confiables y menos susceptibles a un error Tipo I pero por otro lado produce un aumento del error tipo II, no detectar un efecto verdadero) Se realizó finalmente un análisis de regresión logística múltiple entre los grupos para evaluar la influencia de las otras variables independientes en la erradicación H pylori.

Una $P < 0.05$ fue considerada significativa

6.5 Consideraciones Éticas

El estudio fue evaluado y aprobado por los Comité de Docencia y Ética del Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”, Universidad de Buenos Aires (Resolución 341), año 2023. El consentimiento informado fue exceptuado debido a la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio y el uso exclusivo de datos secundarios provenientes de una base de datos previamente anonimizada. Este procedimiento asegura la confidencialidad de la información y la protección de la identidad de los participantes, cumpliendo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, las normativas éticas vigentes en Argentina, disposición de ANMAT 6677/10 y las ICH E6 de Good Clinical Practice.

Además se respetaron las disposiciones de la Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud de la Nación, que regula la utilización de datos en investigaciones en salud, permitiendo su análisis cuando no se compromete la privacidad de las personas involucradas. La base de datos con las variables necesarias para realizar el estudio está

anonimizada de manera que quedaron separados los datos clínicos de los de identificación del paciente. Se mantuvo la confidencialidad de los datos de los pacientes a través de su codificación observando la ley 25326/2010 de Protección de Datos Personales.

6.6 **Financiación**

Ninguna

Capítulo VII. RESULTADOS

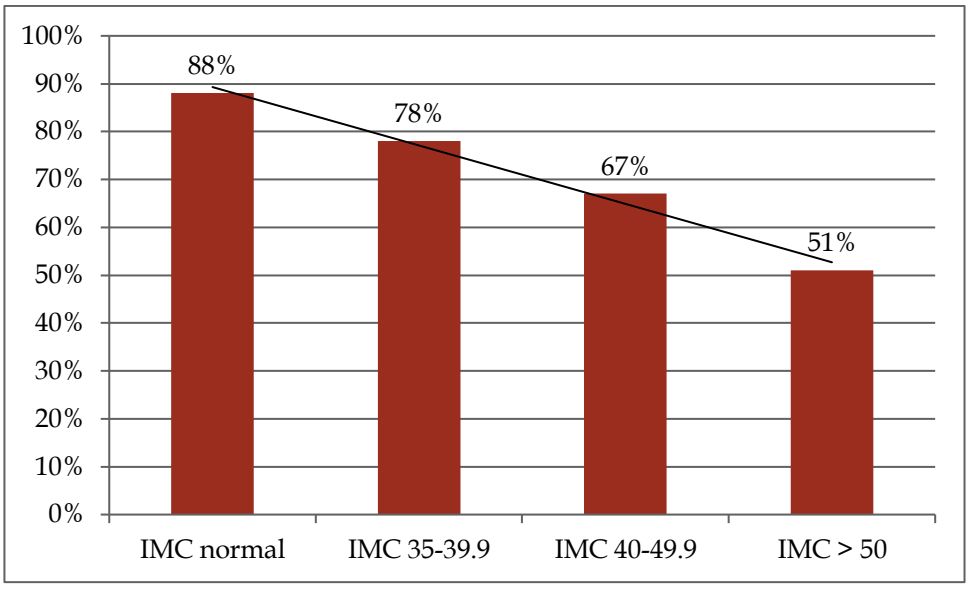
7.1 Bloque 1

Erradicación *H pylori* en pacientes obesos y su relación con el grado de obesidad

Se incluyeron en el análisis un total de 204 pacientes de los cuales 75 tenían un IMC normal y 129 eran pacientes obesos en plan de cirugía bariátrica. La Tasa de erradicación *H pylori* en pacientes No obesos fue del 88% (66/75) versus 68.2% (88/129) en pacientes con obesidad en plan de Cirugía Bariátrica, OR 0.29 (IC 95% 0.13-0.63), P<0.001.

Se realizó además un análisis de la erradicación *H pylori* de acuerdo al IMC y donde los pacientes con obesidad en plan de cirugía bariátrica fueron categorizados en 3 grupos. La erradicación fue exitosa en el 88% de los pacientes del grupo 1 con IMC normal (66/75, IC 95% 0.80-0.97), 78% (42/54, IC 95% 0.67-0.90) en el grupo 2 con IMC entre IMC 35-39.9 kg/m2 , 67% (31/46, IC 95% 0.54-0.80) en el grupo 3 con un IMC entre 40-49.9 kg/m 2 y 51% (15/29, IC 95% 0.34-0.72) en el grupo 4 con un IMC > 50 Kg/m2. El gráfico 1 muestra las tasas erradicación H pylori con una relación IMC-erradicación.

Gráfico 1. Relación IMC-erradicación *H pylori*



La prueba de Chi cuadrado mostró que había diferencias significativas entre los grupos (P< 0.05). Para identificar los grupos con diferencias se utilizó la prueba de corrección de Bonferroni en la cual se ajustó el nivel de significancia para tener en cuenta el

número de comparaciones de cada grupo y el α ajustada fue de 0.00833. Se encontró que estas diferencias son significativas entre el grupo 1 (control) y los grupos 3 y 4. El análisis se presenta en la Tabla 5. Se observa que hay diferencias significativas entre el Grupo 1 vs Grupo 3 y 4. La comparación con los otros grupos no muestran diferencias significativas ya que sus IC 95% incluyen el valor 1, excepto el grupo 2 vs 4 pero la P ajustada por Bonferroni no es significativa

Tabla 5. Ajuste de Bonferroni

Comparación	Valor P	Significativo (α=0.00833)	OR (IC 95%)
Grupo 1 vs grupo2	0.01	No	2.10 (0.81-5.40)
Grupo 1 vs grupo 3	< 0.001	Si	3.55 (1.40-8.99)
Grupo1 vs grupo 4	< 0.001	Si	6.84 (2.50-18.75)
Grupo 2 vs grupo 3	< 0.05	No	1.69 (0.70-4.12)
Grupo2 vs grupo 4	< 0.01	No	3.27 (1.24-8.62)
Grupo 3 vs grupo 4	< 0.05	No	1.93 (0.74-5.01)

Finalmente se realizó un análisis de regresión logística múltiple entre los grupos para evaluar la influencia de las otras variables independientes en la erradicación H pylori y donde la erradicación *H pylori* fue significativamente diferente entre los grupos con normopeso y el grupo de pacientes con obesidad Grado 3 (OR 0.28, P< 0.01) y entre el grupo con normopeso y obesidad Grado 4 (OR 0.15, P< 0.01) donde el IMC fue la variable asociada a la respuesta al tratamiento. Si bien en el análisis inicial la edad del grupo 4 fue significativamente menor, al ajustar los resultados según la edad no se modificaron los resultados. Tabla 6 y 7

Tabla 6. Análisis de regresión logística múltiple

	IMC normal	Obesidad grado 2	Obesidad grado 3	Obesidad grado 4	P
N	75	54	46	29	
Edad (mediana y rango)	47 (41-51)	48.5 (43-52)	44.5 (40-50)	40 (32-47)	0.02*
Género femenino (%)	43 (57%)	33 (61%)		17 (58%)	0.4
Fumadores (% e IC95%)	32 (22.5-43.2)	27.8 (17.6-40.9)	21.7(12.3-35.6)	17.2 (7.6-34.5)	0.39
Diabéticos (% e IC 95%)	13.3 (7.4-22.8)	24.1 (14.6-36.9)	21.7 (12.3-35.6)	20.7 (9.8-38.4)	0.44

*p < 0.05, (Kruskal-Wallis Test)

Tabla 7: Análisis ajustado a la edad

	Modelo no ajustado		Modelo ajustado a la edad	
	OR (IC 95%)	Valor P	OR (IC 95%)	Valor P
IMC normal (grupo referencia)	1		1	
IMC 35-39.9 kg/m 2	0.48 (0.19-1.23)	0.126	0.48 (0.18-1.23)	0.126
IMC 40-49.9 kg/m 2	0.28 (0.11-0.71)	0.008	0.28 (0.11-0.71)	0.008
IMC > 50 kg/m 2	0.15 (0.05-0.40)	0.000	0.15 (0.05-0.41)	0.000
Edad	-		1.0	0.938

7.2 Bloque 2

Efectividad y seguridad de una dosis optimizada de amoxicilina

Se incluyeron en el análisis 48 pacientes obesos en plan de cirugía Bariátrica tratados con el esquema cuádruple concomitante por 14 días donde la dosis de amoxicilina fue optimizada a 50 mg/kg de acuerdo al Peso Ajustado y se los comparó con la cohorte de 129 pacientes obesos tratados con el esquema mismo esquema pero a dosis fijas .

La Tabla 8 muestra las características demográficas de la población. No hubo diferencias significativas en sus características basales.

Tabla 8. Características demográficas de la población estudiada

	Grupo altas dosis amoxicilina	Grupo de pacientes a dosis fijas
N	48	129
Edad (Media y rango)	42.14 (29-56)	44.18 (22-56)
Sexo (F%)	60	64
Fumadores (%)	20	26
Diabéticos (%)	30	36

P > 0.05 Chi cuadrado con corrección de Yates

La tasa de erradicación fue del 89.5% (43/48, IC 95% 80-99) en el grupo de pacientes tratados con una dosis optimizada de amoxicilina versus 68.2% (88/129, IC 95%60-77), P < 0.05. OR 4 (IC 95% 1.36-11.73). La dosis promedio de amoxicilina en el grupo optimizado fue de 5.6 gr/día (rango de 5 a 6 gr/día). El 68.7% (33/48) de los pacientes

recibieron las dosis máximas de 6 gr/día. De los 5 pacientes que fracasaron, los 5 habían alcanzado la dosis máxima de 6 gr/día y a solo 1 le hubiera correspondido una dosis mayor (7 gr/día).

La Tabla 9 muestra los eventos adversos. Si bien estos fueron más frecuentes en el grupo tratado con una dosis optimizada de amoxicilina, la diferencia no fue significativa (P>0.05) El OR fue 1.35 (IC 95% 0.57-3.17).

Tabla 9. Eventos adversos

	Grupo altas dosis amoxicilina	Grupo de pacientes a dosis fijas
Eventos adversos globales	20.8% (10)	16% (21)
Leves	7	16
Moderados	2	4
Severos/Discontinuaciones	1	1

P > 0.05 Chi cuadrado con corrección de Yates

Los eventos adversos reportados se muestran en la Tabla 10. Algunos pacientes presentaron más de un evento adverso. Los 2 pacientes que discontinuaron fueron por vómitos y se resolvió al dejar el tratamiento.

Tabla 10. Tipo de Eventos adversos

	Grupo altas dosis amoxicilina	Grupo de pacientes a dosis fijas
Sabor metálico	**10**	**18**
Diarrea	**6**	**12**
Cefalea	**3**	**7**
Dolor abdominal	**2**	**5**
Náuseas y Vómitos	**4**	**9**
Rash	**1**	**2**

Capítulo VIII. DISCUSIÓN

La infección por *H pylori* afecta a cerca del 50 % de la población mundial y de Argentina. Es la infección más frecuente que afecta al ser humano y es la principal causa de úlcera gastroduodenal y cáncer de estómago (1,9,14,17,123,124) . La gastritis crónica por *H pylori* es considerada desde el 2015 por el Consenso de Kyoto (6) como una enfermedad infecciosa y como tal debe ser tratada en todos los pacientes. No hay un tratamiento universal que erradique la bacteria en el 100% de los pacientes. Los tratamientos han ido cambiando a lo largo del tiempo y se han hecho más complejos dado la pérdida de la efectividad de los mismos. En la actualidad se recomiendan las terapias cuádruples con o sin bismuto, prolongadas por 14 días y los P-CABs como el vonoprazan son los nuevos bloqueantes ácidos a incorporarse en los tratamientos pero sus resultados aún deben demostrarse con claridad en Occidente (17,33,35). Las principales causas para los fallos de la erradicación *H pylori* lo constituyen la resistencia a los antibióticos por parte del *H pylori* y la adherencia de los pacientes a estos tratamientos (17,33,35).

Esta Tesis evaluó la obesidad como factor de riesgo independiente para el fracaso del tratamiento *H pylori*. Para ello se estudiaron 129 pacientes obesos pre-cirugía Bariátrica que estaban infectados por *H pylori*. Las guías Argentinas de cirugía Bariátrica (58), la Europea (56), recomiendan la búsqueda de la infección *H pylori* antes de la cirugía y su tratamiento de estar presente dado que la persistencia de la infección se asocia a síntomas dispépticos post-operatorios, complicaciones como las úlceras marginales en el pouch gástrico, además de estar relacionado con el cáncer gástrico y lo prácticamente inaccesible que es el estómago remanente luego del BGYR.

Las tasas de erradicación fueron significativamente bajas en esta población, del 68.2% comparada con el 88% en pacientes con normopeso, OR 0.29 (IC 95% 0.13-0.63), P<0.001, tratados con el mismo esquema, cuádruple concomitante sin bismuto por 14 días. El esquema utilizado fue el recomendado como primera línea de tratamiento empírico por el último Consenso Europeo H pylori de Maastricht VI/Florence (17), el Consenso Español (125) y el Registro Europeo *H pylori* (28) ya que tiene una efectividad > del 90%. Los datos de Argentina, a partir del Registro Argentino *H pylori* también lo muestran con una efectividad > al 90% en más de 700 pacientes tratados (28). Se eligió este esquema no solo por su alta efectividad sino también porque esquemas con bismuto no estaban disponibles en Argentina al momento de iniciar los estudios así como aún no hay P-CABs en nuestro país.

Un hallazgo novedoso de esta Tesis fue la correlación inversa entre el IMC y las tasas de erradicación *H pylori*. Para ello, se hizo un análisis de las tasas de erradicación *H*

pylori estratificando la población de individuos con obesidad de acuerdo a su grado. Se incluyeron pacientes de la categoría 2 a 4 de obesidad. No se incluyeron pacientes con obesidad grado 1 ya que no es habitual que se los considere para cirugía Bariátrica y la población evaluada en esta Tesis fueron todos pacientes candidatos a cirugía bariátrica. Los datos muestran que la tasa de erradicación de *H. pylori* disminuye a medida que aumenta el IMC, lo que sugiere que la obesidad, especialmente la obesidad mórbida, es un factor de riesgo para el fracaso del tratamiento. Se encontró diferencias significativas en las tasas de erradicación de las categorías 3 y 4 de obesidad respecto a la población con IMC normal.

En el categoría 3 de pacientes obesos el OR fue de 0.28 indicando que tienen un 72 % menos de probabilidad de erradicar la infección comparada con los pacientes no obesos. El IC 95% no incluye el 1 lo que indica que la diferencia es estadísticamente significativa. La P es < 0.001 lo cual indica que hay una muy baja probabilidad que el resultado observado sea debido al azar.

En la categoría 4 de pacientes súper-obesos el OR fue 0.15. Esto significa que este grupo de pacientes súper-obesos tiene un 85% menos de probabilidad de erradicar *H pylori* comparado con el grupo de pacientes no obesos. El IC 95% no incluye el 1 y la P es < 0.001 lo cual indica una muy baja probabilidad que estos resultados se deban al azar. Si bien en el análisis inicial la edad del grupo 4 fue significativamente menor, al ajustar los resultados según la edad no se modificaron los resultados, lo cual indica que la edad no actúa como un factor de confusión en la relación entre el IMC y la erradicación *H pylori*. De hecho, la persistencia de diferencias significativas tras el ajuste sugiere que el IMC, por sí solo, es un determinante crítico en la respuesta al tratamiento. Es importante destacar que la literatura médica tiende a mostrar que la mayor edad se asocia con tasas de erradicación más bajas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de cepas de *H. pylori* resistentes a los antibióticos en pacientes de mayor (126).

En la categoría 2 de pacientes obesos el OR fue de 0.48. Esto implica que los pacientes obesos con 35-39.9 kg/m^2 tienen un 52% menos de probabilidad de erradicar la infección comparado con los pacientes con normopeso. Pero dado que el IC 95% incluye el 1 y la P no es significativa, no hay evidencia estadística como para sostener que esta diferencia es significativa.

Se evaluaron también otras variables confusoras como el hábito de fumar y la presencia de diabetes y no hubo diferencias significativas entre los grupos analizados. El tabaquismo (127) se asocia a menores tasas de erradicación al disminuir el flujo sanguíneo gástrico y aumentar la secreción de ácido clorhídrico afectando sobre todo

los esquemas donde se utiliza la amoxicilina. En relación a la diabetes (128), los estudios son controvertidos en cuanto afectan la erradicación del *H pylori*.

Estos resultados muestran una clara relación inversa entre el IMC y la efectividad del tratamiento de erradicación de *H. pylori*. A mayor IMC, menor tasa de éxito del tratamiento, con un impacto particularmente negativo en la obesidad mórbida. Estos datos que forman parte de la Tesis se encuentran publicados en 2024 en la Revista Obesity Surgery (129).

Las causas de esta menor erradicación *H pylori* con un tratamiento altamente efectivo son poco claras, pero las hipótesis se centran en que la obesidad produce cambios fisiológicos en el individuo y que esto afecta la PK y PD de los fármacos lo cual reduciría el nivel de los antibióticos en la mucosa gástrica y podría explicar al menos en parte, esta menor erradicación en el paciente obeso. El volumen de distribución es uno de los principales parámetros de la PK afectados así como su eliminación renal y hepática. Esto no solo depende de las propiedades físico-químicas de los fármacos (hay drogas lipofílicas y otras hidrofílicas) sino también de la obesidad como enfermedad en sí ya que al afectar órganos como el hígado (el espectro va desde una esteatosis simple a una cirrosis secundaria a la obesidad) y también al riñón pasando por una primera etapa de hiperfiltración para luego poder generar insuficiencia renal por la obesidad per se y las comorbilidades del paciente como la hipertensión arterial (77,78,80,130,131). Respecto a la PD de los fármacos los conocimientos en este contexto son muy escasos pero la afinidad y expresión de receptores celulares se encontraría alterada (76–78,86,132).

Pocos estudios han evaluado la obesidad como factor de riesgo independiente del fracaso de los tratamientos de erradicación *H pylori* a pesar de su prevalencia creciente en la población general, las personas con esta enfermedad no se encuentran incluidas en muchos de los ensayos clínicos o está muy sub-representada. No hay guías de tratamiento orientadas a esta población.

El primer estudio que evaluó el problema de la obesidad en la erradicación *H pylori* fue el de Abdullahi M y col (114) donde se analizaron en forma conjunta pacientes con sobrepeso y obesidad y encontraron una tasa de erradicación H pylori del 85.4% en pacientes con IMC normal vs 55% en pacientes con sobrepeso/obesidad. Esta diferencia fue significativa, con un OR 4.7 (IC 95% 1.64-13.87).

El otro estudio fue de nuestro grupo (115), donde se evaluó un menor número de pacientes en relación a los presentados en esta Tesis. Se analizaron 75 pacientes obesos pre-cirugía Bariátrica vs 76 pacientes con IMC normal y la tasa de erradicación

fue del 69.7% en el grupo de pacientes obesos vs 88 % en el grupo con normopeso, la P fue < 0.05 y el OR fue de 3.18 (IC 95% 1.3-7.4).

Hay autores como Cerqueira y col (116) que también han encontrado una baja tasa de erradicación con el esquema cuádruple concomitante de 14 días en pacientes obesos en plan de BGYR. La tasa de erradicación fue del 69.3% en una cohorte de 600 pacientes pero no hay datos de la efectividad de este esquema en la población con un IMC normal de su región.

Por otro lado, otros autores como Pellicano R (119) niegan esta asociación e interpretan que esta baja erradicación se debe a la resistencia antibiótica del *H pylori* sin haber realizado estudios de resistencia ni disponer de datos para esta afirmación. No obstante, hay estudios como el de Tan B y col (133) o el de Kao J y col (134) que lo contradicen y el IMC sería el principal factor. Tan B y col en un estudio pequeño pero relevante, trataron 27 pacientes que habían fracasado a 2 tratamientos previos de erradicación *H pylori* en base a los resultados de cultivos de *H pylori* de muestras gástricas, es decir un tratamiento ajustado a la susceptibilidad de los antibióticos encontrados en cada paciente. Tuvieron bajas tasas de erradicación, solo un 44.4% con este esquema dirigido según la resistencia *H pylori* y en el análisis multivariado el IMC fue el único factor asociado a esta baja erradicación, con un OR de 1.24 (IC95% 1.00-1.54, P < 0.05). Datos similares fueron encontrados por Kao J y col que evaluaron 44 pacientes que habían fracasado a tratamientos previos basados en claritromicina o cuádruple con bismuto y fueron tratados de acuerdo a los resultados de susceptibilidad de cultivos H pylori de muestras gástricas. Solo erradicaron 21 pacientes (47.7%) y los autores encontraron que el IMC > 30 era el factor asociado a este fracaso.

En relación a los esquemas duales con vonoprazan, Eto y col (135)han encontrado una asociación entre la efectividad del esquema dual de vonoprazan y amoxicilina con el área de superficie corporal (BSA). Cuando el BSA era < de 1.723 la tasa de erradicación fue del 90.8% mientras que con un BSA ≥ 1.723 la tasa de erradicación *H pylori* fue del 79.6% con una diferencia estadísticamente significativa. Los autores plantean como hipótesis que este alto nivel de BSA o su equivalente el IMC, afectan los niveles plasmáticos de amoxicilina y de esta manera hacen menos efectivo el esquema. Algo muy importante a considerar es que este estudio fue realizado en Japón y como se mencionó en la introducción los criterios de obesidad son distintos dado las características fenotípicas de la población asiática.

Los hallazgos de Eto y col (135) podrían explicar que los resultados del estudio pivotal en Estados Unidos utilizando el esquema dual vonoprazan-amoxicilina tuvo una

erradicación H pylori del 77.2% y de tan solo el 80.8% con el esquema vonoprazan-amoxicilina-claritromicina, fallando en alcanzar erradicaciones *H pylori* superiores al 90%. No se pudieron replicar las altas tasas de erradicación que se encuentran en Japón con este esquema (136–139). Los autores del trabajo en su discusión plantean que el IMC diferente (promedio 25 en Japón, mientras que fue 29 en Estados Unidos-Europa) podría ser uno de los factores causales (118). Es llamativo que a pesar del Consenso internacional de solo recomendar esquemas empíricos de primera línea con más del 90% de efectividad, estos esquemas con vonoprazan sean recomendados como primera línea empírica en el último Consenso Americano 2024 de tratamiento *H pylori* (35).

Estudios recientes de PK como el de Soares y col (89)muestran que los pacientes con obesidad tienen afectada la PK de la amoxicilina. En este estudio, como fue comentado, se evaluó la PK de la amoxicilina en voluntarios sanos e individuos con obesidad. Las personas obesas tenían una disminución de la concentración plasmática de amoxicilina, tiempo máximo y área bajo la curva pero sobre todo incrementado el volumen de distribución con una reducción de la exposición de al menos el 20%. Una de las limitaciones de este estudio fue la no inclusión de personas con más de 120 Kg de peso.

Como fue mencionado en la introducción, *H pylori* tiene 2 morfologías, una en la cual adopta flagelos, replicativa, susceptible de tratar y otra cocoide, viable, no cultivable, no replicativa, pero capaz de "resucitar" si las condiciones son favorables. Esta forma cocoide tiene importancia como forma de resistencia y hay estudios que muestran que la amoxicilina en dosis subterapéuticas (que genera una CIM alta) elimina la forma bacilar flagelar del H pylori pero por otro lado es generadora de formas cocoides haciendo inefectivo el tratamiento (18,140).

Pero quizás no todos los esquemas de tratamiento sean afectados por el IMC. Kao y col (134) realizaron un estudio post-hoc de los datos de los estudios clínicos que llevaron a la aprobación por parte de la FDA en Estados Unidos del esquema de omeprazol-amoxicilina-rifabutina (Talicia^{R}) por 14 días y encontraron que el IMC no afectaría este esquema dado que las tasas de erradicación fueron similares en pacientes obesos y no obesos.

En esta Tesis se presentan los resultados de la erradicación *H pylori* con un esquema cuádruple concomitante en una cohorte de 129 pacientes obesos candidatos a cirugía Bariátrica y se los comparó con 75 pacientes que tenían un IMC normal. Todos tratados con el mismo esquema. Hasta la fecha no se han repetido nuevos estudios de

similares características a los presentados en esta Tesis donde la erradicación fue evaluada en pacientes con y sin obesidad.

Respecto a la relación entre el grado de obesidad y las tasas de erradicación *H pylori* no se han encontrado estudios en la bibliografía analizada.

En esta Tesis se evaluó el esquema cuádruple concomitante de 14 días en pacientes candidatos a cirugía Bariátrica es decir todos con un IMC ≥ 35 y este grupo de pacientes fue estratificado en 3 categorías de acuerdo al grado de obesidad. Se encontró que las tasas de erradicación se correlacionaron en forma inversa al grado de obesidad, es decir que a mayor grado de obesidad hay una menor tasa de erradicación H pylori. Esto agrega otros aspectos relevantes al problema de la obesidad en la erradicación H pylori dado la influencia que tendría el grado de obesidad.

Dado el interés de nuestro grupo por la influencia de la obesidad en erradicación *H pylori*, desde el inicio del Registro Argentino *H pylori* nos encontramos registrando el IMC de los pacientes y quizás en un tiempo dispongamos de datos de Argentina relevantes en cuanto a la afectación de los distintos esquemas de tratamiento.

Es evidente por todo lo planteado la necesidad de mayores estudios clínicos en esta población y extenderlo a otros contextos clínicos de infecciones (ejemplo neumonía) en el paciente con obesidad. La obesidad no solo es un factor de riesgo para infecciones bacterianas más severas, bacteriemias (85,87,141) sino también para una mayor mortalidad por H1 N1 (142), Covid-19 (143–145) y una menor efectividad de las vacunas (146,147) . La obesidad impactaría negativamente en el funcionamiento del sistema inmune y esta podría ser una de las explicaciones (148–150)

En la segunda parte de la Tesis se exploró si ajustar las dosis de amoxicilina como parte del esquema cuádruple concomitante podría mejorar las tasas de erradicación *H pylori* en esta población con obesidad dado la baja efectividad del esquema. Se eligió la amoxicilina dado que es una droga que se usa frecuentemente en muchos esquemas de tratamiento H pylori, tiene un amplio rango terapéutico con un muy buen perfil de seguridad. Además es uno de los antibióticos donde casi no está descripta resistencia del *H pylori* al mismo (17,31,33,35,151). La dosis de 50 mg/kg se basó en que es la dosificación habitual en pacientes pediátricos y se utilizó el parámetro antropométrico de peso ajustado (intermedio entre peso total y peso ideal) para su dosificación. No se administraron dosis mayores a 6 gr/día, dado que, en la práctica clínica diaria, esta es la dosis máxima recomendada (152–157). Dosis hasta 12 gr/día se pueden utilizar (157,158)

Los resultados mostraron que al ajustar la dosis de amoxicilina a 50 mg/Kg hubo una mejoría significativa en las tasas de erradicación *H pylori*. La tasa de erradicación fue del 89.5% (IC 95% 80-99) en el grupo de pacientes tratados con una dosis optimizada de amoxicilina vs 68.2% (IC 95% 60-77), P < 0.05 con un OR 4 (IC 95% 1.36-11.73). El Grupo tratado con el ajuste de amoxicilina tuvo más de 4 veces las chances de curarse con el tratamiento optimizado. El IC no incluye 1, lo cual le da más fuerza al resultado. Este hallazgo sugiere que la optimización de la dosis de amoxicilina puede superar las limitaciones farmacocinéticas asociadas con la obesidad.

La dosis promedio de amoxicilina en el grupo optimizado fue de 5.6 gr/día (rango de 5 a 6 gr/día). El 68.7% (33/48) de los pacientes recibieron las dosis máximas de 6 gr/día. De los 5 pacientes que fracasaron, los 5 habían alcanzado la dosis máxima de 6 gr/día y a solo 1 le hubiera correspondido una dosis mayor (7 gr/día).

Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con una dosis optimizada de amoxicilina, 20.8% en el grupo donde se optimizó la amoxicilina vs 16% en el grupo tratado a dosis fijas pero la diferencia no fue significativa (P>0.05) El OR fue 1.35 (IC 95% 0.57-3.17). Si bien el OR es > de 1, sugiriendo mayores eventos adversos en el grupo experimental, el IC indicaría que esta tendencia no es estadísticamente significativa. Las discontinuaciones fueron similares entre ambos grupos. Esto sugiere que la dosificación ajustada de amoxicilina es generalmente bien tolerada.

Nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos que han explorado la optimización de la dosis de antibióticos en pacientes obesos. Pintar y col (120) evaluaron en forma retrospectiva 73 pacientes en plan de cirugía Bariátrica. Utilizaron el esquema triple de IBP, amoxicilina y metronidazol por 7 días y optimizaron los antibióticos de acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault y los pacientes recibieron en promedio un 30% más de dosis de los antibióticos. Las tasas de erradicación que encontraron fueron del 92%. Los autores recomiendan un ajuste de los antibióticos en forma mandatario en esta población. Las razones para ajustar la dosis de los antibióticos lo vinculan a un retardo en la evacuación gástrica y que esto afecta su absorción, así como los cambios fisiopatológicos del paciente obeso que afectan el PK de los fármacos y de esta manera al ajustar la dosis de los antibióticos se podrían corregir estos problemas y lograr altas tasas de erradicación *H pylori*. La gran limitante de este estudio es la ausencia de un grupo control tratado con el mismo esquema a dosis fijas además que se desconoce la efectividad de este esquema en la población eslovena.

El otro estudio pertenece a nuestro grupo y fue prospectivo (121). Se compararon las tasas de erradicación de H pylori en 2 grupos de pacientes obesos en plan de cirugía bariátrica. Los pacientes fueron tratados con el esquema cuádruple concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina, metronidazol) a dosis fijas vs el mismo esquema pero donde se optimizó la dosis de amoxicilina y metronidazol de acuerdo al peso. No se ajustó la dosis de claritromicina dado su posible cardiotoxicidad aspecto relevante dado la población que se encuentra evaluando. Se incluyeron 51 pacientes en el grupo a dosis fijas y 53 en el grupo ajustado a peso. Las tasas de erradicación fueron del 66.1 % en el grupo a dosis fijas vs 86.3% en el grupo ajustado a peso, P< 0.05, RR 1.31 (IC 95% 1.05-1.63). Hubo 2 discontinuaciones en el grupo tratado a peso ajustado y mayores eventos adversos (27.4% en el grupo tratado a dosis ajustadas vs 20.7% a dosis fijas) Dadas las características de los eventos adversos (nauseas, vómitos) los autores atribuyeron que gran parte de estos efectos adversos se debieron al ajuste de la dosis del metronidazol (122). Este estudio tiene sus limitaciones dado que no es randomizado y no se tienen datos sobre resistencia a *H pylori* en esta población. Las conclusiones principales fueron que ajustar las dosis de los antibióticos (amoxicilina, metronidazol) mejora las tasas de erradicación pero los eventos adversos podrían limitar su aplicación.

Capítulo IX. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Los resultados presentados en esta Tesis tienen sus limitaciones que deben considerarse. En primer lugar, no se dispone de datos de resistencia *H pylori* en la muestra analizada lo cual podría influir en las tasas de erradicación observadas. Además, la ausencia de randomización en los estudios incluidos representa una limitación metodológica. Si bien la recolección de datos fue prospectiva, el análisis realizado tiene un carácter retrospectivo, lo que podría introducir sesgos.

Otro aspecto a considerar es que la efectividad del esquema optimizado para la erradicación de H. pylori se comparó con una cohorte histórica de pacientes tratados con un esquema de dosis fijas, en lugar de realizar una comparación simultánea.

Por otro lado, la dosis máxima de amoxicilina utilizada en este estudio fue de 6 g/día, lo que puede no ser suficiente para pacientes con obesidad extrema. La falta de datos sobre la resistencia antibiótica de H. pylori impide evaluar su impacto en la eficacia de la dosificación ajustada. Además, la ausencia de mediciones de PK y PD de amoxicilina limita la comprensión de los mecanismos subyacentes a la mejoría en la erradicación.

Es necesario considerar también que todos los pacientes recibieron pantoprazol como inhibidor de la bomba de protones (IBP). El pantoprazol se metaboliza principalmente a través de 2 citocromos, el CYP2C19 y el CYP3A4 (159) y una alta prevalencia de metabolizadores rápidos CYP2C19 podría afectar la efectividad del tratamiento, la falta de datos sobre la prevalencia de estos metabolizadores en la población obesa de Argentina es una limitación. Sin embargo, dado que todos los pacientes fueron tratados con el mismo IBP, el impacto de esta variabilidad genética debería haber sido uniforme en toda la cohorte. Además, los datos de un metaanálisis reciente han encontrado que el genotipo del CYP2C19 no influye significativamente en los esquemas de erradicación basados en pantoprazol, especialmente cuando se utilizan terapias prolongadas de 14 días (160). La afectación más importante es para los esquemas que utilizan el omeprazol. Por estas razones, es poco probable que esta variable haya afectado de manera significativa los resultados de esta tesis.

A pesar de estas limitaciones, los hallazgos presentados son relevantes desde el punto de vista clínico. En una cohorte relativamente grande de pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica, se observó que tanto la obesidad como su grado afectan significativamente las tasas de erradicación de *H. pylori*, lo que resalta la importancia de considerar este factor en la práctica clínica. Asimismo, se demostró que el ajuste de la dosis de amoxicilina mejora de manera significativa las tasas de erradicación, lo que

podría tener implicaciones importantes para la optimización del tratamiento en esta población.

Direcciones futuras

Se requieren estudios prospectivos que evalúen la PK y PD de los antibióticos en pacientes obesos con infección por *H pylori.*

Es necesario investigar la resistencia antibiótica de *H pylori* en pacientes obesos y su impacto en el fracaso del tratamiento.

Es necesario investigar la eficacia de dosis aún mayores de amoxicilina en pacientes con obesidad extrema

Se deben realizar ensayos clínicos para evaluar la eficacia de estrategias de tratamiento personalizadas para la erradicación de *H pylori* en pacientes obesos, incluyendo la optimización de la dosis de otros antibióticos.

Es necesario evaluar si todos los esquemas se encuentran afectados por la obesidad

Hay preguntas más complejas aún como la necesidad de estratificar el riesgo de cáncer gástrico en un paciente al cual se le va a realizar una cirugía bariátrica

Finalmente hay preguntas que exceden el contexto de la infección *H pylori* y es la de extender este tipo de estudios a otras infecciones en pacientes con obesidad

Capítulo X. CONCLUSIONES

En conclusión, esta tesis proporciona evidencia sólida de que la obesidad, especialmente la obesidad mórbida, es un factor de riesgo independiente para el fracaso del tratamiento de *H pylori*. Estos hallazgos resaltan la necesidad de considerar la obesidad al diseñar estrategias de tratamiento para la erradicación de *H pylori* y de continuar la investigación para optimizar la terapia en esta población.

Se observó que el esquema de primera línea de erradicación *H pylori*, el cuádruple concomitante por 14 días, se encuentra afectado por la obesidad y sobre todo por la obesidad mórbida (IMC ≥ 40).

La revisión de la bibliografía sugiere que la obesidad también podría impactar la eficacia de otros esquemas, incluidos los basados en vonoprazan (en sus modalidades dual y triple) y aquellos que, a pesar de las recomendaciones en contra, continúan utilizándose, como la terapia triple clásica con claritromicina y amoxicilina. Hasta el momento, solo un esquema parece no verse afectado por la obesidad: la combinación

de rifabutina y amoxicilina. Sin embargo, los datos sobre su eficacia en pacientes con IMC ≥ 40 son limitados y dado los resultados presentados en la Tesis, este hallazgo debe interpretarse con cautela.

La evidencia disponible sugiere que los cambios fisiológicos en los pacientes obesos afectan la farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de múltiples medicamentos, incluidos los antibióticos utilizados en el tratamiento del *H pylori*. Dados estos cambios, la amoxicilina, uno de los antibióticos más prescriptos para erradicar la infección, se vería afectada, con concentraciones subterapéuticas que no logran erradicar la infección y donde la transformación cocoide del *H pylori* podría tener su rol. No obstante, aún no existe una fórmula universal para ajustar la dosis de estos fármacos en esta población.

En esta tesis además se evaluó un ajuste de la dosis de amoxicilina basado en el peso ajustado como parte del esquema cuádruple concomitante. Los resultados indicaron que la optimización de la dosis de amoxicilina representa una estrategia prometedora para mejorar las tasas de erradicación de *H pylori* en pacientes obesos. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para establecer la dosificación óptima y evaluar la seguridad de dosis más altas.

Las consecuencias de una infección persistente por *H pylori* son significativas, ya que esta bacteria es la principal causa de úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico en el mundo. En el contexto del paciente sometido a cirugía bariátrica, el fracaso en la erradicación lo expone a estos riesgos, además de posibles complicaciones postoperatorias.

La incertidumbre que rodea el tratamiento de *H pylori* en pacientes obesos, derivada de la escasez de datos, demanda la realización de investigaciones adicionales. La elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población general subraya la urgencia de generar evidencia científica sólida en este campo. En este contexto, el paradigma tradicional de "dosis fijas de medicamentos para todos los adultos" debe ser reconsiderado a la luz de los nuevos hallazgos.

Capítulo XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Otero R W, Riquelme A, Remes-Troche JM, Laudanno O, Piscoya A, Marulanda H, et al. [An update of the Helicobacter pylori treatment: a Latin American Gastric Cancer, Helicobacter and Microbiota Study Group review]. Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru. 2024;44(4):359–73.

2. Freedberg AS, Barron LE. The presence of spirochetes in human gastric mucosa. Am J Dig Dis. 1940 Oct 1;7(10):443–5.

3. Pajares JM, Gisbert JP. Helicobacter pylori: its discovery and relevance for medicine. Rev Esp Enferm Dig. 2006 Oct;98(10):770–85.

4. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet Lond Engl. 1983 Jun 4;1(8336):1273–5.

5. Luna P, Corti R. El Helicobacter pylori en el año del Nobel. Acta Gastroenterol Latinoam. 2005 Dec;35(4):1–3.

6. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015 Sep 1;64(9):1353–67.

7. Correa P, Piazuelo MB. Helicobacter pylori Infection and Gastric Adenocarcinoma. US Gastroenterol Hepatol Rev. 2011 Jun;7(1):59–64.

8. Cancer Today [Internet]. [cited 2025 Mar 2]. Available from: https://gco.iarc.who.int/today/

9. Laudanno O, Riquelme A, Medel-Jara P. Prevención del cáncer gástrico: Contexto y experiencia latinoamericana. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024 Dec;54(4):299–309.

10. IARC and partners launch EU-funded TOGAS project in Latvia to advance gastric cancer prevention in Europe [Internet]. [cited 2025 Mar 2]. Available from: https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-and-partners-launch-eu-funded-togas-project-in-latvia-to-advance-gastric-cancer-prevention-in-europe

11. Nakamura S, Hojo M. Diagnosis and Treatment for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. J Clin Med. 2022 Dec 23;12(1):120.

12. Martín de Argila C, Boixeda D. Manifestaciones extradigestivas de la infección por Helicobacter pylori. ¿Ciencia o ficción? Med Clínica. 2000 Jan 1;114(8):308–17.

13. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017 Aug 1;153(2):420–9.

14. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, Cohen H, Fock KM, Gemilyan M, et al. Helicobacter pylori World Gastroenterology Organization Global Guideline. J Clin Gastroenterol. 2023 Feb 1;57(2):111–26.

15. Pest PS, Corti R, Pedrana R, Varela A, Glanczpigel R, Schraier M. [Seroprevalence of helicobacter pylori infection in the republic of Argentina: influence of age, sex, socioeconomic level, geographical area, and health infrastructure. Multicenter study by the Club Argentino del Estomago y Duodeno]. Acta Gastroenterol Latinoam. 1999;29(5):297–305.

16. Olmos JA, Ríos H, Higa R, Group the AHES. Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Argentina: Results of a Nationwide Epidemiologic Study. J Clin Gastroenterol. 2000 Jul;31(1):33.

17. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745.

18. Sarem M, Corti R. [Role of Helicobacter pylori coccoid forms in infection and recrudescence]. Gastroenterol Hepatol. 2016 Jan;39(1):28–35.

19. Gupta N, Maurya S, Verma H, Verma VK. Unraveling the factors and mechanism involved in persistence: Host-pathogen interactions in *Helicobacter pylori*. J Cell Biochem. 2019 Nov;120(11):18572–87.

20. Murata-Kamiya N. Pathophysiological functions of the CagA oncoprotein during infection by Helicobacter pylori. Microbes Infect. 2011 Sep;13(10):799–807.

21. Elshenawi Y, Hu S, Hathroubi S. Biofilm of Helicobacter pylori: Life Cycle, Features, and Treatment Options. Antibiotics. 2023 Jul 31;12(8):1260.

22. Moyat M, Velin D. Immune responses to Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol WJG. 2014 May 21;20(19):5583–93.

23. Neuper T, Frauenlob T, Posselt G, Horejs-Hoeck J. Beyond the gastric epithelium — the paradox of *Helicobacter pylori*-induced immune responses. Curr Opin Immunol. 2022 Jun 1;76:102208.

24. Chachuan J, Pizarro M, Riquelme A. Métodos diagnósticos para la detección de infección por Helicobacter pylori. ¿Cuál y cuándo deben solicitarse? Acta Gastroenterol Latinoam. 2022 Mar;52(1):36–46.

25. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Pruebas diagnósticas no invasivas para la infección por Helicobacter pylori - Best, LMJ - 2018 | Cochrane Library. [cited 2025 Mar 3]; Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012080.pub2/full/s

26. Graham DY, Moss SF. Antimicrobial susceptibility testing for Helicobacter pylori is now widely available: The Who's, When's, and How's. Am J Gastroenterol. 2022 Apr 1;117(4):524–8.

27. Graham DY, Liou JM. Primer for Development of Guidelines for Helicobacter pylori Therapy Using Antimicrobial Stewardship. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2022 May;20(5):973-983.e1.

28. Laudanno O, Ahumaran G, Thome M, Adami P, Ustares F, Bedini O, et al. [Argentinean registry on the management of Helicobacter pylori infection: effectiveness and safety of first line treatment]. Medicina (B Aires) 2024;84(5):884–92.

29. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. [cited 2024 Feb 24]. Available from: https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed

30. Gatta L, Nyssen OP, Fiorini G, Saracino IM, Pavoni M, Romano M, et al. Effectiveness of first and second-line empirical treatment in Italy: Results of the European registry on Helicobacter pylori management. United Eur Gastroenterol J. 2023;11(1):103–13.

31. Riquelme A, Pizarro M. Eficacia de las terapias duales vs. cuadriterapias en la erradicación de Helicobacter pylori en América Latina. Acta Gastroenterológica Latinoam. 2022 Sep 29;52(3):303–5.

32. Nyssen OP, Espada M, Gisbert JP. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Microbiol. 2022;13:913436.

33. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. Gastroenterol Hepatol. 2022 May 1;45(5):392–417.

34. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl A, Gisbert J. Avances recientes en el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. Acta Gastroenterol Latinoam. 2017;47(1):75–85.

35. Chey WD, Howden CW, Moss SF, Morgan DR, Greer KB, Grover S, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2024 Sep;119(9):1730.

36. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, et al. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. World J Gastroenterol WJG. 2014 Nov 21;20(43):16029–36.

37. Gisbert JP. Empirical or susceptibility-guided treatment for Helicobacter pylori infection? A comprehensive review. Ther Adv Gastroenterol. 2020;13:1756284820968736.

38. Reyes D, Ortiz J, Fuentes-López E, Budnik S, Gándara V, Gallardo A, et al. Quadruple therapies are superior to standard triple therapy for Helicobacter pylori first-line eradication in Chile. Gastroenterol Hepatol. 2022;45(7):515–23.

39. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP, As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National Coordinators. Protocol of the European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg). Helicobacter. 2019 Oct;24(5):e12630.

40. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

41. Prevalence of obesity among adults, BMI >= 30 (age-standardized estimate) (%) [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi--30-(age-standardized-estimate)-(-)

42. CDC. BMI. 2024 [cited 2025 Mar 3]. Adult BMI Categories. Available from: https://www.cdc.gov/bmi/adult-calculator/bmi-categories.html

43. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Mar 3]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/

44. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext

[Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2025 Mar 3]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/

45. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. The Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):804–14.

46. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and Severe Obesity Forecasts Through 2030. Am J Prev Med. 2012 Jun 1;42(6):563–70.

47. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. Front Endocrinol [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 2];12. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.706978

48. Yu Y, Vasselli JR, Zhang Y, Mechanick JI, Korner J, Peterli R. Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications. Obes Rev. 2015 Mar;16(3):234–47.

49. Hernández Ruiz de Eguilaz M, Martínez de Morentin Aldabe B, Almiron-Roig E, Pérez-Diez S, San Cristóbal Blanco R, Navas-Carretero S, et al. Influencia multisensorial sobre la conducta alimentaria: ingesta hedónica. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018 Feb 1;65(2):114–25.

50. Laudanno OM. [Changes in the microbiota due to ultra-processed foods: obesity, cancer and premature death]. Medicina (B Aires) 2023;83(2):278–82.

51. Argentina.gob.ar [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 3]. El INADI presenta el nuevo Mapa Nacional de la Discriminación. Available from: https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-inadi-presenta-el-nuevo-mapa-nacional-de-la-discriminacion

52. Puche RC. El índice de masa corporal y los razonamientos de un astrónomo. Med B Aires. 2005 Aug;65(4):361–5.

53. Rasmussen N. Downsizing obesity: On Ancel Keys, the origins of BMI, and the neglect of excess weight as a health hazard in the United States from the 1950s to 1970s. J Hist Behav Sci. 2019 Oct;55(4):299–318.

54. Guglielmi G. New obesity definition sidelines BMI to focus on health. Nature. 2025 Jan 14;637(8047):773–4.

55. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Mar 1;13(3):221–62.

56. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. Surg Obes Relat Dis. 2022 Dec 1;18(12):1345–56.

57. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. Surg Endosc. 2020 Jun 1;34(6):2332–58.

58. Consenso Argentino Intersociedades de Cirugía Bariátrica y Metabólica | Revista Argentina de Cirugía [Internet]. [cited 2025 Feb 18]. Available from: https://revista.aac.org.ar/index.php/RevArgentCirug/article/view/179

59. Ackermann MA, Alva O, Álvarez G, Andreoni M, Babor E, Bottino V, et al. Consenso argentino de cirugía metabólica. Rev Soc Argent Diabetes. 2015;49(3):95–110.

60. Drucker DJ. Discovery of GLP-1–Based Drugs for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2025 Feb 5;392(6):612–5.

61. Mozaffarian D. GLP-1 Agonists for Obesity—A New Recipe for Success? JAMA. 2024 Mar 26;331(12):1007–8.

62. Moll H, Frey E, Gerber P, Geidl B, Kaufmann M, Braun J, et al. GLP-1 receptor agonists for weight reduction in people living with obesity but without diabetes: a living benefit–harm modelling study. eClinicalMedicine [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Mar 3];73. Available from: https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00240-2/fulltext

63. Wang JY, Wang QW, Yang XY, Yang W, Li DR, Jin JY, et al. GLP−1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. Front Endocrinol. 2023 Feb 1;14:1085799.

64. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? Int J Obes. 2024 Feb 1;1–19.

65. NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2022 [cited 2025 Mar 3]. NICE recommends new drug for people living with

obesity. Available from: https://www.nice.org.uk/news/articles/nice-recommends-new-drug-for-people-living-with-obesity

66. Obesity in adults: Drug therapy - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy

67. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. Diabetes Obes Metab. 2022 Aug;24(8):1553–64.

68. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS Jr, et al. Association Between Bariatric Surgery and Long-term Survival. JAMA. 2015 Jan 6;313(1):62–70.

69. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. N Engl J Med. 2007 Aug 23;357(8):753–61.

70. McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. JAMA. 2006 Jul 5;296(1):79–86.

71. Hsu JL, Farrell TM. Updates in Bariatric Surgery. Am Surg. 2024 May;90(5):925–33.

72. Courcoulas AP, Daigle CR, Arterburn DE. Long term outcomes of metabolic/bariatric surgery in adults. BMJ. 2023 Dec 18;383:e071027.

73. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. JAMA. 2020 Sep 1;324(9):879–87.

74. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. Ann Intern Med. 1991 Dec 15;115(12):956–61.

75. Argentina.gob.ar [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Argentina.gob.ar. Available from: https://www.argentina.gob.ar/

76. Pai MP. Antimicrobial Dosing in Specific Populations and Novel Clinical Methodologies: Obesity. Clin Pharmacol Ther. 2021 Apr;109(4):942–51.

77. Hanrahan TP, Lipman J, Roberts JA. Antibiotic dosing in obesity: a BIG challenge. Crit Care. 2016 Aug 10;20(1):240.

78. Meng L, Mui E, Ha DR, Stave C, Deresinski SC, Holubar M. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. Pharmacotherapy. 2023 Mar;43(3):226–46.

79. Carabotti M, D'Ercole C, Iossa A, Corazziari E, Silecchia G, Severi C. Helicobacter pylori infection in obesity and its clinical outcome after bariatric surgery. World J Gastroenterol WJG. 2014 Jan 21;20(3):647–53.

80. Castro-Balado A, Varela-Rey I, Mejuto B, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, Rodríguez-Jato T, et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. Antimicrob Agents Chemother. 68(5):e01719-23.

81. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2017;37(11):1415–31.

82. Maddox A, Horowitz M, Wishart J, Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. Scand J Gastroenterol. 1989 Jun;24(5):593–8.

83. Jackson SJ, Leahy FE, McGowan AA, Bluck LJC, Coward WA, Jebb SA. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13)C-octanoic acid breath test. Diabetes Obes Metab. 2004 Jul;6(4):264–70.

84. Castro-Balado A, Varela-Rey I, Mejuto B, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, Rodríguez-Jato T, et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. Antimicrob Agents Chemother. 2024 Mar 25;68(5):e01719-23.

85. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. Lancet Lond Engl. 2010 Jan 16;375(9710):248–51.

86. Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. Biomed Pharmacother. 2023 Oct 1;166:115281.

87. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study - Longo - 2013 - Pharmacoepidemiology and Drug Safety - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2025 Feb 18]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.3461

88. Pinner NA, Tapley NG, Barber KE, Stover KR, Wagner JL. Effect of Obesity on Clinical Failure of Patients Treated With β-Lactams. Open Forum Infect Dis. 2021 Aug;8(8):ofab212.

89. Soares ALPPDP, Montanha MC, Alcantara CDS, Silva SRB, Kuroda CM, Yamada SS, et al. Pharmacokinetics of amoxicillin in obese and nonobese subjects. Br J Clin Pharmacol. 2021 Aug;87(8):3227–33.

90. Rocha MBS, De Nucci G, Lemos FN, de Albuquerque Lima Babadopulos RF, Rohleder AVP, Fechine FV, et al. Impact of Bariatric Surgery on the Pharmacokinetics Parameters of Amoxicillin. Obes Surg. 2019 Mar;29(3):917–27.

91. Head S. We need a drug formulary for obese people. BMJ. 2015 Mar 16;350:h1356.

92. Laudanno O, Thome M, Ahumaran G, Gollo P, Gonzalez PM, Mastruzzo M. Preoperative upper endoscopy in asymptomatic obese patients undergoing bariatric surgery: is mandatory? Gastrointest Endosc. 2019 Jun 1;89(6):AB554–5.

93. Allende LG, Molteni JL, Fuentes N, Tonn EF. Prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica en un hospital general de Argentina. Acta Gastroenterológica Latinoam. 2024 Jul 1;54(2):153–9.

94. Regino WO, Otero L, Trespalacios AA. Helicobacter pylori y alteraciones endoscópicas en pacientes con obesidad severa, programados para cirugía bariátrica. Rev Colomb Gastroenterol. 2015;30(2):165–70.

95. Abadi ATB. Obesity and Helicobacter pylori: An undefined association. Obes Silver Spring Md. 2017 Jun;25(6):981.

96. Sadeghi A, Dehdari Ebrahimi N. Global prevalence of Helicobacter pylori infection among individuals with obesity: A protocol for a systematic review and meta-analysis. Health Sci Rep. 2023 Aug;6(8):e1505.

97. Sadeghi A, Nouri F, Taherifard E, Shahlaee MA, Dehdari Ebrahimi N. Estimates of global and regional prevalence of Helicobacter pylori infection among individuals with obesity: a systematic review and meta-analysis. Infection. 2024 Aug;52(4):1223–34.

98. Baradaran A, Dehghanbanadaki H, Naderpour S, Pirkashani LM, Rajabi A, Rashti R, et al. The association between Helicobacter pylori and obesity: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Clin Diabetes Endocrinol. 2021 Jul 10;7(1):15.

99. Xu X, Li W, Qin L, Yang W, Yu G, Wei Q. Relationship between Helicobacter pylori infection and obesity in Chinese adults: A systematic review with meta-analysis. PloS One. 2019;14(9):e0221076.

100. Chen LW, Chien CY, Yang KJ, Kuo SF, Chen CH, Chien RN. Helicobacter pylori Infection Increases Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Residents Younger

than 50 Years Old: A Community-Based Study. PLoS ONE. 2015 May 28;10(5):e0128671.

101. De Luca M, Shikora S, Eisenberg D, Angrisani L, Parmar C, Alqahtani A, et al. Scientific Evidence for the Updated Guidelines on Indications for Metabolic and Bariatric Surgery (IFSO/ASMBS). Obes Surg. 2024;34(11):3963–4096.

102. Evans JA, Muthusamy VR, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the bariatric surgery patient. Gastrointest Endosc. 2015 May 1;81(5):1063–72.

103. Moulla Y, Lyros O, Mehdorn M, Lange U, Hamade H, Thieme R, et al. Preoperative Upper-GI Endoscopy Prior to Bariatric Surgery: Essential or Optional? Obes Surg. 2020 Jun 1;30(6):2076–84.

104. Rasmussen JJ, Fuller W, Ali MR. Marginal ulceration after laparoscopic gastric bypass: an analysis of predisposing factors in 260 patients. Surg Endosc. 2007 Jul;21(7):1090–4.

105. Schulman AR, Abougergi MS, Thompson CC. H. Pylori as a predictor of marginal ulceration: A nationwide analysis. Obes Silver Spring Md. 2017 Mar;25(3):522–6.

106. Papasavas PK, Gagné DJ, Donnelly PE, Salgado J, Urbandt JE, Burton KK, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and value of preoperative testing and treatment in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2008 May 1;4(3):383–8.

107. Beran A, Shaear M, Al-Mudares S, Sharma I, Matar R, Al-Haddad M, et al. Predictors of marginal ulcer after gastric bypass: a systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Surg. 2023 Jun 1;27(6):1066–77.

108. Parmar C, Zakeri R, Abouelazayem M, Shin TH, Aminian A, Mahmoud T, et al. Esophageal and gastric malignancies after bariatric surgery: a retrospective global study. Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg. 2022 Apr;18(4):464–72.

109. Doukas SG, Doukas PG, Vageli DP, Broder A. Gastric cancer after Bariatric Bypass Surgery. Do they relate? (A Systematic Review). Obes Surg. 2023 Jun;33(6):1876–88.

110. Wu CC, Lee WJ, Ser KH, Chen JC, Tsou JJ, Chen SC, et al. Gastric cancer after mini-gastric bypass surgery: a case report and literature review. Asian J Endosc Surg. 2013 Nov;6(4):303–6.

111. Chemaly R, Diab S, Khazen G, Al-Hajj G. Gastroesophageal Cancer After Gastric Bypass Surgeries: a Systematic Review and Meta-analysis. Obes Surg. 2022 Apr;32(4):1300–11.

112. Lazzati A, Poghosyan T, Touati M, Collet D, Gronnier C. Risk of Esophageal and Gastric Cancer After Bariatric Surgery. JAMA Surg. 2023 Mar 1;158(3):264–71.

113. Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, et al. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? Proc Nutr Soc. 2018 Nov;77(4):445–55.

114. Abdullahi M, Annibale B, Capoccia D, Tari R, Lahner E, Osborn J, et al. The Eradication of Helicobacter pylori is Affected by Body Mass Index (BMI). Obes Surg. 2008 Nov 1;18(11):1450–4.

115. Laudanno O, Ahumarán G, Thomé M, Gollo P, Khoury M. , Thomé M. Erradicación del Helicobacter pylori en pacientes obesos pre-cirugía bariátrica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2020 Mar;50(1):40–4.

116. Cerqueira RM, Correia MR, Vilar H, Manso MC. How Effective Is the Quadruple Concomitant Helicobacter Pylori Eradication Therapy for Obese Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery? Obes Surg. 2016 Jun 1;26(6):1163–6.

117. Cuesta Hernández M, Pérez Peña C, Matía Martín P, Cabrerizo García L, Pérez-Ferre N, Sánchez-Pernaute A, et al. Infección por Helicobacter Pylori (HP) en pacientes con obesidad previo bypass en y de Roux: eficacia de dos pautas de erradicación. Nutr Hosp. 2015 Aug;32(2):600–5.

118. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for Helicobacter pylori Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. Gastroenterology. 2022 Sep 1;163(3):608–19.

119. Pellicano R. Similar Helicobacter pylori Eradication Rate in Obese Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery and in General Population. Obes Surg. 2018 Feb 1;28(2):553–4.

120. Pintar T, Kaliterna N, Carli T. The need for a patient-tailored Helicobacter pylori eradication protocol prior to bariatric surgery. J Int Med Res. 2018 Jul;46(7):2696–707.

121. Laudanno O, Ahumarán G, Gollo P, Khoury M, Thomé M, González P. Tailored Helicobacter pylori eradication therapy in obese patients undergoing bariatric surgery. Rev Esp Enferm Dig. 2021 May;113(5):345–7.

122. Urtasun RC, Rabin HR, Partington J. Human pharmacokinetics and toxicity of high-dose metronidazole administered orally and intravenously. Surgery. 1983 Jan 1;93(1):145–8.

123. Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014 Dec;28(6):1107–14.

124. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Gut. 2020 Dec 1;69(12):2093–112.

125. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. Gastroenterol Hepatol Engl Ed. 2022 May;45(5):392–417.

126. Yan TL, Gao JG, Wang JH, Chen D, Lu C, Xu CF. Current status of Helicobacter pylori eradication and risk factors for eradication failure. World J Gastroenterol. 2020 Aug 28;26(32):4846–56.

127. Yu J, Yang P, Qin X, Li C, Lv Y, Wang X. Impact of smoking on the eradication of Helicobacter pylori. Helicobacter. 2022 Feb;27(1):e12860.

128. Yao CC, Kuo CM, Hsu CN, Yang SC, Wu CK, Tai WC, et al. First-line Helicobacter pylori eradication rates are significantly lower in patients with than those without type 2 diabetes mellitus. Infect Drug Resist. 2019 May 29;12:1425–31.

129. Laudanno O, Ahumarán G, Thomé M, Gollo P, Gonzalez P, Khoury M. Relationship between obesity severity and Helicobacter pylori eradication in patients undergoing bariatric and metabolic surgery: A post hoc analysis. Obes Surg. 2024 Oct;34(10):3790–5.

130. Fanton D'Andon C, Correia P, Rigaill J, Kably B, Perinel-Ragey S, Launay M. Ceftazidime dosing in obese patients: is it time for more? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2022 Apr;18(4):277–84.

131. de Lastours V. [Should doses of antibiotics be adjusted?]. Rev Med Interne. 2018 Mar;39(3):171–7.

132. Knibbe CAJ, Brill MJE, van Rongen A, Diepstraten J, van der Graaf PH, Danhof M. Drug Disposition in Obesity: Toward Evidence-Based Dosing. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55(1):149–67.

133. Tan B, Yang JC, Young CL, Bishu S, Owyang SY, El-Zaatari M, et al. Helicobacter pylori Antimicrobial Susceptibility Testing-Guided Salvage Therapy in the USA: A Real Life Experience. Dig Dis Sci. 2018 Feb 1;63(2):437–45.

134. Kao JY, Almenoff JS, Portenier DD, Sheldon KL. Helicobacter pylori eradication by low-dose rifabutin triple therapy (RHB-105) is unaffected by high body mass index. GastroHep. 2021;3(7):426–34.

135. Eto H, Suzuki S, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ito H, et al. Impact of body size on first-line Helicobacter pylori eradication success using vonoprazan and amoxicillin dual therapy. Helicobacter. 2021;26(2):e12788.

136. Fallone CA. The Current Role of Vonoprazan in Helicobacter pylori Treatment. Gastroenterology. 2022 Sep;163(3):572–4.

137. Zhang WL, Lin BS, Li YY, Ding YM, Han ZX, Ji R. Efficacy and Safety of Vonoprazan and Amoxicillin Dual Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Systematic Review and Meta-Analysis. Digestion. 2023;104(4):249–61.

138. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Jul;46(2):106–14.

139. Dong SQ, Singh TP, Wei X, Yao H, Wang HL. Review: A Japanese population-based meta-analysis of vonoprazan versus PPI for Helicobacter pylori eradication therapy: Is superiority an illusion? Helicobacter. 2017 Dec;22(6).

140. Faghri J, Poursina F, Moghim S, Zarkesh Esfahani H, Nasr Esfahani B, Fazeli H, et al. Morphological and Bactericidal Effects of Different Antibiotics on Helicobacter pylori. Jundishapur J Microbiol. 2014 Jan;7(1):e8704.

141. Huttunen R, Laine J, Lumio J, Vuento R, Syrjänen J. Obesity and smoking are factors associated with poor prognosis in patients with bacteraemia. BMC Infect Dis. 2007 Mar 9;7:13.

142. Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. PLoS Med. 2011 Jul;8(7):e1001053.

143. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). Mol Med Rep. 2020 Jul;22(1):9–19.

144. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. Mayo Clin Proc. 2020 Jul;95(7):1445–53.

145. Kimura T, Namkoong H. Susceptibility of the obese population to COVID-19. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2020 Dec;101:380–1.

146. Honce R, Schultz-Cherry S. Influenza in obese travellers: increased risk and complications, decreased vaccine effectiveness. J Travel Med. 2019 May 10;26(3):taz020.

147. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. JAMA. 1985 Dec 13;254(22):3187–9.

148. Martí A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2001 May;2(2):131–40.

149. Muscogiuri G, Pugliese G, Laudisio D, Castellucci B, Barrea L, Savastano S, et al. The impact of obesity on immune response to infection: Plausible mechanisms and outcomes. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2021 Jun;22(6):e13216.

150. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. Proc Nutr Soc. 2012 May;71(2):298–306.

151. Zerbetto De Palma G, Mendiondo N, Wonaga A, Viola L, Ibarra D, Campitelli E, et al. Occurrence of Mutations in the Antimicrobial Target Genes Related to Levofloxacin, Clarithromycin, and Amoxicillin Resistance in Helicobacter pylori Isolates from Buenos Aires City. Microb Drug Resist Larchmt N. 2017 Apr;23(3):351–8.

152. :: CIMA ::. FICHA TECNICA AMOXICILINA PENSA 1 g COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EFG [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62337/FichaTecnica_62337.html

153. Amoxicilina | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/amoxicilina

154. Drugs.com [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Amoxicillin Dosage Guide + Max Dose, Adjustments. Available from: https://www.drugs.com/dosage/amoxicillin.html

155. Haeseker M, Havenith T, Stolk L, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. Is the standard dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? BMC Pharmacol Toxicol. 2014 Jul 21;15:38.

156. NewZeland data sheet. New Zeland data sheet [Internet]. Available from: https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/a/amoxycillinSandozcap.pdf

157. UK. Medicine Org.UK [Internet]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.8743.pdf

158. Amoxicillin: Uses, Dosage, Side Effects and More | MIMS Philippines [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://www.mims.com/philippines/drug/info/amoxicillin?mtype=generic

159. Zhang HJ, Zhang XH, Liu J, Sun LN, Shen YW, Zhou C, et al. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. Pharmacol Res. 2020 Feb 1;152:104606.

160. Zhao X, Zhang Z, Lu F, Xiong M, Jiang L, Tang K, et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cure rates of H. pylori in patients treated with the proton pump inhibitors: An updated meta-analysis. Front Pharmacol [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 3];13. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.938419