

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGIA**



**Análisis de las estrategias terapéuticas utilizadas en la erradicación de *Helicobacter pylori* en la población adulta y su relación en la disminución de los casos diagnosticados de cáncer gástrico para la propuesta de una posible actualización de los protocolos utilizados en el abordaje preventivo de esta enfermedad en centros de salud de Costa Rica.**

**Nombre del sustentante:**

**Luis Diego Arias Sandí.**

**Tutor: Dr. Cristiam Moraga**

**Año: 2023**

**Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía**

## I. Resumen

La imposición de la enfermedad recae de forma desproporcionada lamentablemente en las poblaciones que poseen menos recursos. Como ocurre con la mayoría de las enfermedades infecciosas, el mayor impacto en la reducción de esta carga depende de mejoras en las condiciones socioeconómicas que interrumpen la transmisión. Esto se ha observado en muchas regiones del mundo, pero la prevalencia de la infección sigue siendo alta en muchas regiones en las que esa mejora del nivel de vida es más lento.

Durante décadas desde antes de su descubrimiento en los años 80, la bacteria *Helicobacter pylori* ha estado presente en la mucosa gástrica de los seres humanos obteniendo aquí su hábitat ideal para su desarrollo. La mucosa gástrica es un medio en el cual la bacteria posee las mejores condiciones para su desarrollo debido a la presencia de un pH apto además de las criptas donde puede sobrevivir a los fármacos y donde ejerce su acción principalmente produciendo cambios a nivel del epitelio gástrico.

La bacteria contiene enzimas entre ellas se menciona la ureasa con capacidad de producir amoníaco el cual a su vez proporciona un medio más ideal para la reproducción de la bacteria en el epitelio gástrico, además de poseer otra enzima las cuales se llaman adhesinas y ellas proveen una mejor adhesión de la bacteria en las criptas formadas en el epitelio gástrico las cuales favorecen más a la bacteria que a la mucosa gástrica, produciendo cambios en el epitelio transformándolo hasta llegar a una etapa tardía como lo es el cáncer gástrico. Dicha relación se concluyó después de varias investigaciones.

Existen vías de transmisión ya conocidas aunque el mecanismo exacto por el cual la bacteria hace contacto es desconocido, hay opciones las cuales tienen mayor relevancia y es de persona a persona y otra es del ambiente a la persona. Siempre y cuando hay que tener en cuenta los sitios ya conocidos donde se aloja la bacteria en el ser humano ( mucosa gástrica, saliva y placa dental), también con las investigaciones realizadas se ha encontrado que hay tres vías de transmisión de persona a persona: fecal – oral considerada las más importante de las tres, otra vía es la gástrica –oral esta es considerada como una vía iatrogénica porque es producida por endoscopios, tubos, sondas, y la tercera vía pero no menos importante es la oral- oral que este mecanismo se da solamente a través del paso de la saliva.

Durante todo este tiempo atrás se han puesto en práctica varios medicamentos para la erradicación de la misma y así evitar tantas muertes por cáncer gástrico diagnosticados incidentalmente con muy poca sobriedad, durante este camino se han implementado diferentes combinaciones de fármacos sin éxito entre ellos los cuales constan de inhibidores de bomba de protones, antibióticos, y sales de bismuto.

Otro factor importante el cual se debe hacer énfasis en este estudio es acerca del uso indiscriminado de fármacos antibióticos los cuales fomentan a que exista un alza en la resistencia a estos medicamentos, la erradicación de esta bacteria ha sido uno de los más importantes desafíos en gastroenterología. En muchos países se omite la prevalencia de resistencia primaria del microorganismo a los diferentes antibióticos que empíricamente se manejan, y no realizan pruebas de rutina que verifican su erradicación en la práctica diaria, por eso se ignora la efectividad de los esquemas prescritos.

Por tanto se dice que el manejo clínico y las vías de tratamiento óptimas siguen sin resolverse y van cambiando a medida que cambian los patrones de resistencia a los agentes antimicrobianos. A pesar de décadas de investigación y práctica clínica, sigue habiendo grandes retos. La búsqueda de la terapia más eficaz, segura y sencilla es todavía un problema importante para los médicos que tratan que cada vez tienen que luchar por la erradicación de la bacteria. A su vez también, sigue sin concretarse la obtención de una vacuna.

Analizando las estrategias terapéuticas utilizadas en el nivel primario para la erradicación de la bacteria, muestra en muchos estudios de diferentes países que el objetivo no se está alcanzando, los niveles de erradicación apenas alcanzan un 86% de erradicación. Los altos niveles de resistencia a los antibióticos como factor más importante. Con la revisión de artículos realizada se puede implementar un protocolo con algunos coadyuvantes el cual beneficie al paciente no solo a que disminuya el porcentaje de erradicación sino también a que haya un descenso en la tasa de mortalidad por cáncer gástrico debido a la bacteria.

Se realizó mediante una revisión bibliográfica realizada utilizando un alcance descriptivo y con un enfoque cualitativo, se revisaron 44 artículos de menos de 5 años de publicados, relacionados con la bacteria *Helicobacter pylori* y su tratamiento actual el cual consiste en la administración de antibióticos, inhibidores de bomba de protones como los más principales. Se utilizaron motores de búsqueda entre ellos Scielo, Redalyc, Dialnet, Pubmed, EBSCO y

Google Académico, BINASS. Descriptores o palabras clave utilizados en la búsqueda: *Helicobacter pylori*, cáncer gástrico, tratamiento coadyuvante, erradicación en español e inglés.

Se analizaron 3212 artículos buscados en internet, los cuales por título, objetivos, y además de utilizar criterios de inclusión y exclusión se llegó a un número de 44 artículos. Estos se utilizaron por ser artículos de mayor evidencia y recientes; además, fueron seleccionados de acuerdo con su contenido y el objetivo de la investigación, ya que abordan sobre la erradicación del *Helicobacter pylori*, la relación que hay entre el cáncer gástrico con el *Helicobacter pylori*, sobre el tratamiento coadyuvante para la erradicación.

Como conclusiones se encontró que uno de los factores que están implicados en la baja tasa de erradicación es la resistencia que tienen los pacientes al uso de los antibióticos recomendados para el tratamiento, el uso indiscriminado ha producido que los fármacos no actúen de la manera más eficaz produciendo alta resistencia de la bacteria. Los coadyuvantes se utilizan para mejorar la adherencia al tratamiento ya que disminuyen los efectos adversos producidos por el tratamiento antibiótico que se utiliza.

Por lo tanto, se debe hacer un énfasis en el uso de coadyuvantes los cuales presentan un beneficio al paciente de muchas formas ya que mejora la adherencia sino que también a su vez produce un beneficio en la vida del paciente porque ayuda a que las tasa de erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* aumente dependiendo de las terapias que se vayan a utilizar hasta en un 98%, ayudando no solo en su erradicación sino que también disminuye la tasa de mortalidad por la presencia de la bacteria en la mucosa gástrica.

Existen terapias coadyuvantes que van a beneficiar al paciente entre ellas se menciona la terapia periodontal la cual mediante una buena higiene bucodental mejora la tasa de erradicación de los pacientes, además de ello en muchos artículos también menciona los probióticos que se utilizan ahora en el tratamiento de la erradicación, además de ello se pueden encontrar terapias en las que se utilizan vitamina C y E donde hay mejorías notables en la tasa de erradicación, de la misma manera todo con el fin de disminuir las muertes por cáncer gástrico.

Tomando en cuenta destacar es la resistencia a los antibióticos que progresa más con el uso reiterado de antibioterapia ya que a pesar de ser fármacos con indicación médica algunos pacientes lo consiguen de venta libre y sin controles, además de que estas terapias con los antibióticos preescritos no han conseguido ser totalmente exigentes para erradicar a la bacteria, como consecuencia llevando a un porcentaje de los pacientes a que desarrollen un cáncer gástrico por la presencia del *Helicobacter pylori*.

Las terapias utilizadas con fármacos según artículos revisados mencionan que para la erradicación el tratamiento debe durar 14 días, lo cual al ser un tratamiento de tantos días y asociado a efectos adversos, hay fracaso a lo largo del tratamiento el cual es abandonado por el paciente en la mayoría de los casos. Los coadyuvantes han mostrado tener beneficio en este apartado ya que según los estudios disminuyen los efectos no deseados producidos por los medicamentos y provee una mejor adherencia de parte del paciente.

Otra manifestación que se puede mencionar es la presencia de otras enfermedades extra digestivas presentes y que son producidas también por el patógeno, de las cuales se hace una mención de la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, enfermedades dermatológicas como la rosácea, urticaria, púrpura de Schönlein-Henoch, anemia y el déficit de vitamina B12, glaucoma de ángulo abierto, central coriorretinitis serosa y blefaritis, enfermedad aterosclerótica coronaria, ictus e infarto de miocardio, fibrosis hepática, dando a entender que no solo las causas de índole gástrica sino que la bacteria afecta otras partes del cuerpo.

Como conclusión el uso de coadyuvantes va a beneficiar al paciente en muchas formas mejorando su adherencia que un punto importante, mejorando las tasas de erradicación de la bacteria para evitar complicaciones gástricas y complicaciones extra digestivas, beneficia al paciente evitando los efectos adversos producidos por el tratamiento utilizado desde hace décadas el cual a pesar de no ser efectivo hasta la fecha siguen teniendo el mismo esquema.

La revisión de este tesis se hace con un fin de mucha importancia y la cual lleva a una gran conclusión y se debe tomar en cuenta de que si existe manera de erradicar casi en su totalidad la bacteria en personas que tengan mayor probabilidad de desarrollar un cáncer gástrico y así evitar las complicaciones generadas por el *Helicobacter pylori* y muy importante aunque están las vidas de personas que pueden tener una mejor calidad de vida y no esperar a que el diagnóstico se tarde.

Que está pasando actualmente si la terapia no es del todo eficaz, se han elaborado estudios en los cuales mejoran mucho las tasas de erradicación con la utilización de algunos fármacos coadyuvantes, que además de favorecer en la erradicación sino que también ayudan a mejorar la adherencia en el paciente.

Por lo tanto se concluye que los fármacos coadyuvantes ayudan al paciente y lo beneficia lo que provoca que se acerque más a la erradicación cercano a niveles del cien por ciento, esto hace ver que si hay alternativas para tratar una bacteria que desde hace más de 40 años está afectando no solo a Costa Rica sino que también a la población mundial.

## II. Agradecimientos

En agradecimiento a mi madre que se ha esforzado toda mi carrera que gracias a sus buenos consejos y buenos valores me ha dado un buen ejemplo para seguir adelante y lograr mis sueños.

Agradezco a mi esposa por el apoyo que me brinda todos los días para salir adelante y gracias a su amor sincero.

Al Dr. Cristiam Moraga Rojas por estar presente y darme buenos consejos a lo largo de este trabajo y que Dios lo siga bendiciendo de la manera que lo hace.

### III. Dedicatoria

Dedicado a mi madre con todo mi corazón que nunca se ha rendido pues sin ella no lo habría logrado, tu bendición a lo largo del camino me protege y me lleva por el camino del bien por eso doy mi trabajo en mi ofrenda por tu paciencia y amor de madre, y a mi hermosa familia mí esposa y mi querida preciosa Noelia que Dios siempre la proteja a todo lado que vaya bien en su vida.

Dedicado a mi padrino Gerardo Marín

## IV. CONTENIDO

II. Agradecimientos .....	7
III. Dedicatoria.....	8
V. Lista de tablas .....	11
VI. Lista de figuras .....	12
CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN .....	14
1.1 Introducción .....	14
1.3 Objetivos.....	20
1.3.1 Objetivo general.....	20
1.3.2 Objetivos específicos .....	20
1.4 Justificación .....	21
1.5 Antecedentes.....	26
1.5.1 Antecedentes históricos .....	26
1.5.3 Antecedentes internacionales.....	28
1.5.4 Antecedentes nacionales .....	30
<b>Capítulo II: MARCO TEORICO.....</b>	<b>32</b>
<b>2.1 Generalidades.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2 Anatomía.....</b>	<b>37</b>
<b>2.3 Características del helicobacter pylori .....</b>	<b>38</b>
<b>2.4 Relación con cáncer gástrico.....</b>	<b>41</b>
<b>2.5 Epidemiología.....</b>	<b>43</b>
<b>2.6 Clínica .....</b>	<b>45</b>
<b>2.7 Modo de trasmisión .....</b>	<b>47</b>
<b>2.8 Fisiopatología .....</b>	<b>48</b>
<b>2.9 Relación con cáncer gástrico.....</b>	<b>50</b>
<b>2.10 Enfermedades extra digestivas .....</b>	<b>51</b>
<b>2.11 Diagnóstico .....</b>	<b>53</b>

2.12 Tratamiento .....	55
CAPITULO III Metodología .....	65
3.1 Tipo de investigación .....	66
3.2 Fuentes de información .....	66
3.3 Criterios de búsqueda.....	67
3.4 Criterios de inclusión y de exclusión .....	68
3.5 Análisis de la información .....	69
3.6 Clasificación de la información según los niveles de evidencia. ....	69
CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....	90
4.1 Uso de N-acetilcisteína.....	¡Error! Marcador no definido.
4.2 Uso de probióticos .....	¡Error! Marcador no definido.
4.3 Vitaminas C y E .....	¡Error! Marcador no definido.
4.4 Ácido linolénico liposomal.....	¡Error! Marcador no definido.
4.5 La alicina .....	¡Error! Marcador no definido.
4.6 Clostridium butyricum y Bacillus coagulans .....	¡Error! Marcador no definido.
4.7 Vitamina y ajo .....	¡Error! Marcador no definido.
4.8 Terapia periodontal .....	¡Error! Marcador no definido.
4.9 Fracaso del tratamiento.....	¡Error! Marcador no definido.
4. 10 Optimización como receta del éxito: supresión ácida potente, terapias cuádruples y duración prolongada.....	¡Error! Marcador no definido.
4.11 Terapias cuádruples con tres antibióticos .....	¡Error! Marcador no definido.
4.12 Duración del tratamiento .....	¡Error! Marcador no definido.
4.13 Elección adecuada del antibiótico .....	¡Error! Marcador no definido.
4.14 tabla. Tratamiento erradicador para Helicobacter pylori..	¡Error! Marcador no definido.
4. 15 Tabla. Tasas de erradicación .....	99
4.16 Elaboración de protocolo para la erradicación de helicobacter pylori.....	108
4.16 flujograma de abordaje para helicobacter pylori.....	109
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES .....	110
5.1 CONCLUSIONES .....	111
5.2 RECOMENDACIONES .....	120
Capitulo VI: bibliografía.....	127

## V. Lista de tablas

## VI. Lista de figuras



# CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN

## 1.1 Introducción

En el presente trabajo de tesis tiene como objetivo dar a conocer más a fondo las características de algunos medicamentos para la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori*, esto debido a que en los últimos años se ha observado un marcado incremento a nivel

mundial de la aparición de enfermedades relacionadas con esta bacteria que a su vez es la causa principal de la aparición de cáncer gástrico en Costa Rica <sup>1</sup>.

Esto representa a lo largo de los años uno de los mayores desafíos para la sociedad, en general, y en particular para los sistemas sanitarios, porque trae también diversas demandas y necesidades específicas de salud que deben ser cubiertas; por que la bacteria también es precursora de otras enfermedades extra digestivas, por lo tanto existe un beneficio importante en la erradicación pero esta no se logra <sup>1</sup>.

Estos autores nos comentan en su artículo que la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico acuden a los servicios de salud cuando la enfermedad ya se encuentra en un estado avanzado, lo que conduce a un mal pronóstico, con una supervivencia a los 5 años que varía entre 10 y 25 % en los países occidentales siendo una gran problemática por el número de muertes que produce la infección <sup>1</sup>.

El estadio también se relaciona con la aparición de las manifestaciones clínicas, dado que 80 % de todos los tipos de cáncer gástrico transcurren de forma asintomática en el periodo inicial y, generalmente, en el examen físico no se detectan datos positivos hasta las etapas adelantadas por lo que se considera como una enfermedad silenciosa, agravando así los problemas del paciente <sup>1</sup>.

Estos mismos autores mencionan que, en cuanto a lo referente a la infección por *Helicobacter pylori*, a esta se le atribuyen aproximadamente de 65 a 80 % de los casos de cáncer gástrico, pues a pesar del origen multifactorial de la neoplasia maligna, se considera al microorganismo como su causa principal, lo que hace que su detección sea de suma importancia y que además necesita su adecuada erradicación<sup>1</sup>.

Proponen que el tratamiento para erradicar la infección producida por esta bacteria debe considerarse como una estrategia para prevenir el tumor maligno. De hecho, se sugiere que la edad para la búsqueda y eliminación del *Helicobacter pylori* debería comenzar de 10 a 20 años antes que la incidencia del cáncer gástrico, según el país, comience a incrementarse pero esta propuesta es complicada de alcanzar de momento según la opinión de estos expertos debido a que representa un problema grave <sup>1</sup>.

En su estudio realizado en Colombia encontraron que el *Helicobacter pylori* posee resistencia múltiple en pacientes, además existe resistencia de esta forma la resistencia a los antibióticos es la primera causa del fracaso del tratamiento; la claritromicina y el metronidazol son los antibióticos que conllevan a mayor resistencia <sup>2</sup>.

La resistencia primaria a estos antibióticos y el uso excesivo de levofloxacina han alcanzado los límites muy por encima de los permitidos. A pesar de conocer bien lo que sucede, se usa el tratamiento empírico adoptando estos antibióticos en pacientes en los que ha fallado previamente <sup>2</sup>.

Además también sugieren que el bismuto las sales de este medicamento se utilizan en gastroenterología desde el siglo XIX, particularmente como tratamiento primario o adyuvante de la dispepsia y las úlceras pépticas, hasta su reemplazo posterior y paulatino por antiácidos. Las sales más populares son subcitrato, subnitrito y subsalicilato <sup>2</sup>.

Estas sales se hidrolizan en el estómago, formando polímeros insolubles con efecto bactericida, cuyo mecanismo de acción más importante para *H. pylori* es impedir el ingreso de hidrogeniones al citoplasma y, de esa manera, impedir su replicación <sup>2</sup>.

Un estudio realizado conjuntamente en los hallazgos encontrados indican que la terapia triple estándar en adyuvancia con las vitaminas C y E con resultados terapéuticos superiores frente a la terapia triple estándar en monoterapia (91 % frente a 82 %) y, teniendo en cuenta la estrecha relación que guardan la infección por *Helicobacter pylori*, la anemia y los bajos niveles de antioxidantes <sup>2</sup>.

Se puede inferir que la suplementación con las vitaminas C y E en las terapias erradicadoras podrían haber mejorado indirectamente los niveles de antioxidantes en los sujetos de estudio, lo cual contribuye de alguna forma al éxito de las tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* por encima del estándar, brindando un beneficio para el paciente, disminuyendo hasta los efectos adversos <sup>2</sup>.

Ávalos et al en un artículo cubano titulado nuevos retos en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, mencionan que hay países en los cuales se desconoce la prevalencia de resistencia primaria del microorganismo a los antibióticos que se emplean de forma empírica, y por no realizar pruebas de rutina que confirman su erradicación, se ignora la efectividad de los esquemas y siguen enviando los mismos antibióticos<sup>3</sup>.

Desde su descubrimiento, la erradicación ha sido uno de los más importantes desafíos en Gastroenterología. En muchos países se omite la prevalencia de resistencia primaria del microorganismo a los diferentes antibióticos que empíricamente se manejan, y no realizan pruebas de rutina que verifican su erradicación en la práctica diaria, por eso se ignora la efectividad de los esquemas prescritos<sup>3</sup>.

Los autores Aválos et al en este artículo consideran que existen dos factores importantes los cuales son el efecto del inóculo y el efecto del biofilm. El primero hace referencia a que el *Helicobacter pylori*, de manera similar a otras bacterias, en poblaciones en donde existen altas concentraciones del microorganismo, hay cepas dentro de la población, que no se replican (durmientes) y, por lo tanto, pueden sobrevivir durante la antibioticoterapia, sin que necesariamente sean resistentes al antibiótico<sup>3</sup>.

Además señalan que en todos los infectados produce gastritis crónica, pero solo el 20% de ellos tendrá una enfermedad clínica. Se plantea que entre un 1 a 2% de los pacientes infectados puede desarrollar un cáncer gástrico siendo considerado un germen altamente carcinogénico también relacionado con la aparición del linfoma tipo MALT, esto es conocido desde hace ya más de 3 décadas<sup>3</sup>.

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde antes de su descubrimiento esta bacteria ha tenido gran prevalencia en muchos países alrededor del mundo y Costa Rica no es la excepción; gracias a esto pertenece a este grupo donde el *Helicobacter pylori* está presente en la población y su erradicación a lo largo de los años con los tratamientos que se utilizan en la actualidad no tienen los resultados esperados lo que lo ha convertido en problema de salud pública.

Además de ello se debe tomar en cuenta la resistencia de los antibióticos que se ha generado con el uso sin control que tiene la población en lugares subdesarrollados esto disminuye las tasas de erradicación, como consecuencia genera un ambiente apropiado para la presencia de la bacteria que conlleva a formar displasias que ocurren en la mucosa gástrica modificando las células produciendo cambios relacionados con cáncer de estómago.

En Costa Rica el sistema de salud brinda atención para la infección por el *Helicobacter pylori* y cuenta con tratamientos de primera línea, segunda línea los cuales son esquemas diferentes para el tratamiento. El tratamiento de primera línea se da para pacientes que han sido diagnosticados por primera vez. Averiguar los factores de riesgo de las comunidades es de gran importancia para prevenir enfermedades; sin embargo, requiere de la colaboración de varios profesionales especializados en el área de la salud.

Por ende, una adecuada prescripción de medicamentos y con medicamentos coadyuvantes ayudaría a bajar las tasas de erradicación y además disminuir las muertes por cáncer gástrico. De forma activa en este proceso con los pacientes y con las comunidades para prevenir diferentes patologías de manera integral con cada uno de los pacientes. La infección por *Helicobacter pylori* es una enfermedad crónica que afecta la población y la salud pública.

En concordancia con lo explicado, en este trabajo se explicará la efectividad de algunos coadyuvantes sobre los fármacos de primera línea utilizados desde hace varias décadas para el tratamiento en contra la erradicación de la bacteria *Helicobacter Pylori*, con base en la revisión de estudios que se hayan realizado en los últimos diez años sobre este tema, con el fin de responder la siguiente interrogante:

¿Cuáles son los beneficios mostrados por las alternativas de fármacos coadyuvantes en la terapia de erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* en el adulto y su relación con la disminución del cáncer gástrico?

### 1.3 Objetivos

#### 1.3.1 Objetivo general

Analizar las estrategias terapéuticas utilizadas en la erradicación de *Helicobacter pylori* en la población adulta y su relación en la disminución de los casos diagnosticados de cáncer gástrico para la propuesta de una posible actualización de los protocolos utilizados en el abordaje preventivo de esta enfermedad en centros de salud de Costa Rica.

#### 1.3.2 Objetivos específicos

- A. Describir las estrategias terapéuticas utilizadas y su fracaso para la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* y la relación que existe entre la bacteria y el cáncer gástrico.
- B. Analizar coadyuvantes utilizados en otros países que aumentan y mejoran la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori*.
- C. Generar una propuesta de actualización de los protocolos utilizados en el abordaje preventivo del cáncer gástrico en centros de salud de Costa Rica.

#### 1.4 Justificación

Hace ya muchas décadas desde su descubrimiento en 1979 la bacteria *Helicobacter pylori* es una bacteria que es la principal causa de cáncer gástrico y persiste en la población mostrando un incremento debido a varios factores presentes en la bacteria como la capacidad adaptativa en la mucosa gástrica.

De forma desproporcionada la carga de la enfermedad repite en las poblaciones con menos recursos. Como ocurre con la mayoría de las enfermedades infecciosas, el mayor impacto en la reducción de esta carga depende de mejoras en las condiciones socioeconómicas. Esto se ha observado en muchas regiones del mundo, pero la prevalencia de la infección sigue siendo alta en muchas regiones en las que esa mejora del nivel de vida es pausada.

Mientras tanto, el manejo clínico y las vías de tratamiento óptimas siguen sin resolverse y van cambiando a medida que cambian los patrones de resistencia a los agentes antimicrobianos. A pesar de décadas de investigación y práctica clínica, sigue habiendo grandes retos. La búsqueda de la terapia más eficaz, segura y sencilla es todavía un problema importante para los médicos. Asimismo, sigue sin concretarse la obtención de una vacuna eficaz.

Las directrices clínicas pocas veces proponen conductas contrarias. Es muy difícil que las directrices resulten pertinentes para poblaciones diferentes que presentan distintos espectros de la enfermedad y tasas de resistencia microbiana y recursos muy diferentes. Dado que los factores locales son fundamentales para determinar el efecto y las estrategias de tratamiento de la infección por *H. pylori*, es importante que las pautas se basen en los mejores conocimientos disponibles a nivel local.

En lugar de limitarse a extrapolarlas de las directrices formuladas en otras regiones, que pueden ser menos aplicables. Los principios de gestión y ofrecen consejos para pautas de

diagnóstico y tratamiento, pertinentes y alcanzables, sobre la base de principios clave de tratamiento ya establecidos y utilizando los conocimientos y recursos disponibles a nivel local para orientar la práctica regional.

La infección por *Helicobacter pylori* es la causa que provoca invariablemente una gastritis crónica activa. En la mayoría de las personas, la infección puede mantenerse clínicamente en silencio durante toda la vida, pero en una minoría importante provoca enfermedades gastroduodenales, particularmente úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT).

También aumenta el riesgo de ulceración y hemorragia gastroduodenal en pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina, y es responsable de los síntomas en un subgrupo de pacientes que presentan dispepsia funcional. Sigue siendo el patógeno bacteriano más frecuente en humanos, y puede que la mitad de la población mundial esté infectada. Por ello, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.

Es importante que el asesoramiento clínico se base en la mejor información disponible a nivel local, y que no se extrapolen pautas elaboradas en otras regiones, ya que pueden no aplicarse en contextos diferentes. Sin embargo, en muchas de las zonas donde *H. pylori* tiene mayor impacto, se carece de datos de alta calidad para establecer cuál podría ser la mejor práctica local.

La mayoría de las infecciones parecen producirse en la primera infancia, y una minoría de casos se desarrolla en adultos. Tanto los estudios epidemiológicos como genéticos muestran fuertes evidencias a favor de una transmisión de persona a persona, sobre todo en el seno de las familias. Las madres parecen ser especialmente importantes en la transmisión a sus hijos pequeños. La vía más plausible de ingestión del microorganismo parece ser gastro-oral u oral-oral.

Esta carencia de conocimientos representa un reto importante. Mientras tanto, las decisiones deben basarse en las mejores pruebas disponibles localmente, en la extrapolación de datos de mayor calidad de otros lugares y en la opinión de los expertos.

Además de ello la resistencia de los antimicrobianos suministrados como una de las mayores causas de fallo del tratamiento terapéutico, la tolerancia del tratamiento por el paciente es otro factor a evaluar en el problema de que siguen apareciendo cáncer gástricos con hallazgos tardíos.

También desde el punto de vista epidemiológico, según estimaciones de incidencia y mortalidad de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer, en el 2018 hubo aproximadamente 1 034 000 casos nuevos de cáncer gástrico a nivel mundial, lo cual lo ubicó en el quinto lugar de incidencia de todas las neoplasias y en el segundo como causa de muerte por cáncer <sup>1</sup>.

Otros autores cuestionaron que si se realiza un análisis por género, el cáncer gástrico pasa a ser la cuarta afección maligna más frecuente en hombres, con un estimado de 684 000 casos nuevos, lo que representa casi el doble en comparación con el género femenino, con 350 000 casos. Su incidencia varía ampliamente; las cifras más altas son registradas en Japón, América del Sur y Europa del este, con aproximadamente 85 por cada 100 000 habitantes <sup>1</sup>.

Los mismos autores sugieren que con los argumentos anteriores confirman la necesidad de contar con información adecuada y actualizada sobre dicha neoplasia maligna, que posibilite una correcta planificación y evaluación de las medidas de control. Por ello surgió el interés en efectuar este estudio en pacientes con cáncer gástrico <sup>1</sup>.

El *Helicobacter pylori* es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico y ha sido clasificado como carcinógeno de tipo I por la Organización Mundial de la Salud, por lo cual, los expertos mundiales recomiendan que debe erradicarse siempre. Sin embargo, a nivel mundial existe preocupación porque la eficacia de los tratamientos de primera línea comúnmente empleados es inferior al 80 % <sup>2</sup>.

Se encontró en general que *Helicobacter pylori* se hace resistente a amoxicilina, claritromicina, metronidazol, levofloxacina y tetraciclina, principalmente, mediante mutaciones puntuales en un par de bases del gen que codifica para el sitio de acción del antibiótico, o por acción de las bombas de expulsión bacterianas, que normalmente protegen al microorganismo de la toxicidad de los antibióticos <sup>2</sup>.

Arévalo et al hacen referencia a las bombas de expulsión que son un complejo estructural de proteínas en la membrana interna de las bacterias, que interviene en sincronía con proteínas adaptadoras del periplasma y canales que están presentes en la membrana externa, las cuales expulsan eficientemente los medicamentos. Dichas proteínas se asocian, especialmente, con el desarrollo de multirresistencia <sup>2</sup>.

En muchos países se desconoce la prevalencia de resistencia primaria del microorganismo a los diferentes antibióticos que empíricamente se utilizan, y por no realizar pruebas de rutina que verifican su erradicación en la práctica diaria, se ignora la efectividad de los esquemas prescritos. El incremento progresivo de la resistencia a la claritromicina y metronidazol, unido a una ausencia de antibioticoterapia alternativa, desafía la capacidad para eliminar de manera efectiva a ésta bacteria <sup>3</sup>.

Se considera que brinda un dato importante la historia previa de consumo de antibióticos del paciente es básico para poder predecir el fallo de tratamientos de primera línea que contienen claritromicina o levofloxacina, esto siempre buscando el beneficio del paciente con los diferentes tratamientos utilizados <sup>3</sup>.

Se debe preguntar al paciente de los tratamientos previos con macrólidos (faringoamigdalitis, infecciones en vías respiratorias altas), nitroimidazoles (tricomonas, giardiasis, amebiasis) y quinolonas (especialmente infecciones en tracto urinario y respiratorio). Si no es el primer tratamiento erradicador frente al *H pylori*, una regla de oro es nunca repetir claritromicina y levofloxacina si se utilizaron previamente, por generación frecuente de resistencias secundarias <sup>3</sup>.

En otra investigación busca encontrar por qué la presencia de la bacteria en la población y porque se da tan frecuente lo cual encontró y hace referencia que durante las indagaciones realizadas en el Centro de Investigación en Biotecnología en agua de consumo humano de Costa Rica, se analizó un total de 112 muestras de agua potable de 20 cantones situados en áreas de baja y alta incidencia de cáncer gástrico del país. Se logró el cultivo exitoso y la identificación molecular de la bacteria *Helicobacter pylori*. Y se determinó que el 79.5% de las muestras fue positivo para *Helicobacter pylori* en Costa Rica<sup>4</sup>.

En su artículo Montero plantea que en circunstancias definidas bajo la relación hospedero-parásito, la presencia de *Helicobacter pylori* en las personas se le asocia con un mayor riesgo de provocar diferentes patologías: gastritis, úlcera gástrica o duodenal, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, adenocarcinoma gástrico y Linfoma del Tejido Linfoide Asociado a las Mucosas<sup>4</sup>.

En conclusión con respecto a la enfermedad ulcero-péptica relacionada con cáncer gástrico y la cual a su vez es producida por la presencia de *Helicobacter pylori*, demostraron que la eliminación de la bacteria de la mucosa gástrica del paciente le va a permitir al paciente que mejore de forma significativa el epitelio gástrico produciendo cambios beneficiosos; sin embargo, se puede presentar la re-infección especialmente en los países tropicales<sup>4</sup>.

Además este mismo autor menciona que la infección de la bacteria, por lo general, puede pasar inadvertida en toda la vida del hospedero y los primeros síntomas generalmente tardan mucho tiempo en producirse después de una infección. Esto implica que los episodios pueden pasar inadvertidos dificultando el seguimiento de la adquisición y su abordaje, perjudicando y comprometiendo la salud del paciente a futuro, esto inclusive hace más complicado su diagnóstico<sup>4</sup>.

Según Montero sugiere que la gastritis predominante producida por el patógeno, específicamente en el cuerpo del estómago conduce a una menor producción de ácido gástrico (hipoclorhidria) y puede conducir a una gastritis atrófica, una afección que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer gástrico y la condición hipoclorhídrica crea un entorno adecuado para otros microorganismos que puedan entrar y colonizar el estómago con mucho mayor facilidad comparado con epitelio sano<sup>4</sup>.

Algunas de estas bacterias también son conocidas de las investigaciones como las principales productoras de nitrógeno, los compuestos N-nitrosos del *Helicobacter pylori* son cancerígenos los cuales se originan a través de la conversión de nitratos o nitritos de la saliva y por ende la revisión periodontal es muy importante cuando se brinda tratamiento de erradicación en un paciente diagnosticado con el fin de beneficiar al paciente y lograr una erradicación más efectiva<sup>4</sup>.

## 1.5 Antecedentes

### 1.5.1 Antecedentes históricos

Molina et al en este estudio realizado sobre el uso de vitaminas como coadyuvante encontraron un hallazgo el cual en el trabajo indican que la terapia en coadyuvancia con las vitaminas C y E cuenta con resultados terapéuticos superiores frente a la terapia en monoterapia (91 % a 82 %) y, tomando en cuenta la relación que guardan la infección por *Helicobacter pylori*, la anemia y los bajos niveles de antioxidantes se convierten en una mejor forma de combatir a la bacteria <sup>5</sup>.

Se puede relacionar que la suplementación con las vitaminas C y E en las terapias erradicadoras podrían haber mejorado indirectamente los niveles de antioxidantes, lo cual beneficia de manera que el éxito de las tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* este por encima del estándar. Dándonos una idea de qué caminos tomar en esta patología, con el fin de contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar tantas muertes por cáncer gástrico <sup>5</sup>.

Entonces los mismos autores se plantean una interrogante que pasa con los países presentes en América que presentan una dieta muy diferente a los del continente asiático, llegando a la conclusión que siendo la dieta un factor de riesgo sumado más para desarrollar un cáncer gástrico, y tomando en cuenta la prevalencia de *Helicobacter pylori* en esta población hace 50 años atrás se viene trabajando para poder erradicarlo <sup>5</sup>.

Se considera que es conocida su relación causal con la enfermedad ulcerosa péptica gastroduodenal, a punto tal que la introducción del tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* ha tenido una influencia sobre la evolución natural de esta enfermedad y su pronóstico. De la misma manera, su erradicación está vinculada a la curación de linfomas MALT (acrónimo de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica, en inglés) <sup>5</sup>.

Además, diversos estudios epidemiológicos confirman que la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico el cual sigue presente hasta la actualidad produciendo patologías y muertes por cáncer gástrico que van en aumento porque hay un uso inadecuado de tratamiento <sup>5</sup>.

Según Olmedo et al mediante un estudio cualitativo, en su artículo menciona que mediante un estudio multicéntrico observacional, hecho en España y, se deben evaluar objetivos en la actividad de una terapia coadyuvante como tratamiento empírico de primera línea para curar la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria como conclusiones mencionan que las tasas de curación actuales con la terapia triple que combina con un inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina son muy bajas <sup>6</sup>.

Morcillo et all, en su estudio cualitativo menciona que debido a los frecuentes fracasos de las terapias utilizadas están relacionados con factores del microorganismo y del huésped mencionan en un estudio titulado *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación? Con el objetivo de encontrar los factores de *Helicobacter pylori* que influyen más en la erradicación con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes <sup>7</sup>.

Estos incluyen los factores estudiados como lo son su hábitat ácido, microaerofilia que estos son microorganismos que pueden sobrevivir con menos cantidad de oxígeno, formación de biofilm que es una capa la cual protege de los antibióticos, alta carga bacteriana, con múltiples individuos durmientes que se les conoce como la etapa no replicativa, evasión inmunológica y resistencia a los antibióticos, factores sumamente importantes porque influyen directamente con los medicamentos debido a todos estos factores implicados se complica la erradicación <sup>7</sup>.

Llegando a una conclusión que hay varios factores pero que este último la resistencia bacteriana es la más importante debido a su uso abusivo en muchas ocasiones lo que causa como resultado la resistencia a la claritromicina, metronidazol y más recientemente a quinolonas ha originado terapias cada vez menos eficaces a nivel mundial llevando a una problemática que al día de hoy no tiene solución al respecto <sup>7</sup>.

### 1.5.3 Antecedentes internacionales

Además Serrano et al de otro estudio realizado en España de forma cualitativa, llamado Ozolife Softgels®, nueva alternativa en el tratamiento del *Helicobacter pylori*, mencionan que el ozono tiene un poder germicida, su gran desventaja es que tiende a ser inestable, por lo cual debe ser utilizado con mucho cuidado, además menciona que este método es demasiado costoso para realizarse ya que necesita laboratorios especializados y personal que se encuentre capacitado para fabricar las moléculas <sup>8</sup>.

Sin embargo, una reacción controlada del ozono con ácidos grasos insaturados presentes en los aceites vegetales produce derivados oxidados da como resultado una elevada actividad germicida, inmunoestimulante y reparadora de tejidos, y en conclusión su estabilidad y beneficios biológicos posibilitan su uso en múltiples patologías y bien sea el caso para la erradicación del *Helicobacter pylori* buscando el beneficio siempre para los pacientes que son diagnosticados con la bacteria <sup>8</sup>.

Sin embargo se debe resaltar la importancia que tiene mantener el pH del estómago dentro de sus valores normales (entre 1,5 y 3,5), esta acidez crea un ambiente ideal para la pepsina que es la enzima digestiva principal para descomponer los alimentos y beneficiar el proceso digestivo, también esta acidez ayuda a mantener el equilibrio de la microbiota intestinal esto hace dudar si el tratamiento que se ha dado por muchos años es el indicado para la erradicación ya que no hay disminución sino que por el contrario hay más casos <sup>8</sup>.

Según Olmedo et al mediante un estudio cualitativo, en su artículo llamado: alta eficacia de una terapia concomitante de 14 días para el tratamiento de *Helicobacter pylori* en Atención Primaria. Mediante un estudio multicéntrico observacional, fue hecho en España y como conclusiones mencionan que las tasas de curación actuales con la terapia triple que combina con un inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina son muy bajas, como resultado hay objetivos en evaluar la actividad de una terapia concomitante como tratamiento empírico de primera línea para curar la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria <sup>9</sup>.

Según Bosques et al en su artículo mencionan que dentro de las recomendaciones se destaca el reconocer a México como un país con riesgo de cáncer gástrico bajo a intermedio a pesar de la alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*. Se llega a las conclusiones que la enfermedad ulcerosa péptica, presencia de lesiones que son premalignas, antecedentes de cáncer gástrico y linfoma asociado a la mucosa esto debe considerarse indicaciones claras para erradicación <sup>10</sup>.

Otro resultado durante una revisión es que la triple terapia de erradicación con amoxicilina, claritromicina y un inhibidor de la bomba de protones ya no debe ser considerada la primera línea de tratamiento de la infección provocada por la bacteria porque no tiene buenos resultados ni beneficios para el paciente, esto se debe a múltiples factores tanto de la bacteria como también los que produce el huésped que dificultan la erradicación de la bacteria <sup>10</sup>.

Por otra parte también se menciona en una de las conferencias realizadas en Brasil en el 2017, en un estudio cualitativo titulado IV Conferencia Brasileña de Consenso sobre Infección por *Helicobacter pylori* menciona que es una de las infecciones bacterianas crónicas considerada de una de las más antiguas que además son frecuentemente comunes en las personas y causas problemas digestivos, incluida como siempre la gastritis crónica, péptica úlcera y cáncer gástrico <sup>11</sup>.

También estos autores, en su estudio cualitativo llegó a las conclusiones que los avances recientes en conocimiento de la resistencia a los antimicrobianos de uso común con un impacto que genera en la terapia, saber acerca de que la gastritis crónica secundaria a la infección por *Helicobacter pylori* es una enfermedad infecciosa con indicación de antimicrobianos con o sin síntomas, y avances en el estudio de la microbiota intestinal y de las interacciones con *Helicobacter pylori* que exponen la necesidad de otra reunión de consenso sobre el tema <sup>11</sup>.

#### 1.5.4 Antecedentes nacionales

Según Pérez et al, en un artículo publicado en Costa Rica, menciona que las enfermedades que se encuentran en el aparato digestivo son más frecuentes y los síntomas que estas presentan entre los síntomas más comunes son los dolores abdominales, la gastritis y las personas lo asumen como si fuera normal los síntomas, lo que lleva al tratamiento de los síntomas y no así la causa esto conlleva a que además se desarrolle un cáncer gástrico que es la etapa final <sup>12</sup>.

Además estos mismos autores también comentan acerca de que el principal resultado fue que el *Helicobacter pylori*, produce una ureasa, toxinas y lipopolisacáridos, que están relacionados con la patogenia de las enfermedades que produce en el epitelio gástrico por lo cual se debe tratar y erradicar para evitar las complicaciones que produce debido a estas características que posee la bacteria <sup>12</sup>.

Se ha usado para su tratamiento la terapia triple y la cuádruple, sin embargo, logra erradicarlo en diferentes porcentajes, a pesar de la resistencia de la bacteria a los antibióticos utilizados y la terapia triple es la más usada, aunque se ha visto que la como conclusión de mayor eficacia es en el tratamiento secuencial que en el triasociado, dejando en evidencia de cuanto ha variado el tratamiento desde su inicio hasta la fecha, dando a entender que después de varias décadas aún sigue sin estar claro <sup>12</sup>.

Según salas en su artículo llamado actualización de manejo infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria menciona que la infección en ocasiones suele ser asintomática en un grupo de pacientes, esto lo hace avanzar de manera silenciosa y contribuir al más rápido deterioro cuando está avanzado y se ha convertido en un cáncer gástrico pero puede ser una causa importante de morbimortalidad en un grupo grande de pacientes que pudieron haber cambiado su futuro <sup>13</sup>.

El mismo autor menciona que su presencia de la bacteria en el epitelio gástrico del huésped constituye como una conclusión la causa más importante productora de úlcera

péptica, especialmente los casos de infección crónica se asocian a cáncer gástrico. La infección por *Helicobacter pylori* en Latinoamérica es una de las de más alta prevalencia en el mundo de ahí su importancia por ende erradicarla es la mejor opción para mejorar la calidad de vida del paciente, siendo una de las regiones más potenciales para el desarrollo de la bacteria, relacionado siempre con el factor socioeconómico y el acceso a agua potable en cada país de la región, además de otras características que se deben de tomar en cuenta <sup>13</sup>.

## CAPITULO II: MARCO TEORICO

## 2.1 Generalidades

En este apartado se definirán conceptos asociados al tema de investigación, tales como las características que presenta el *Helicobacter pylori*, etiopatogenia, factores implicados en el desarrollo de la bacteria, factores desencadenantes de la infección, clínica que producen, diagnóstico, tratamiento y aspectos específicos en relación con el cáncer gástrico.

En un artículo publicado por De Brito *et al*, mencionan en este estudio que revisó la patogenia y manejo clínico de la infección gástrica *Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa que infecta aproximadamente 4,4 mil millones de personas en todo el mundo pero que además tiene mayor predisposición por países del continente americano y asiático. Sin embargo, su prevalencia varía entre diferentes áreas geográficas, y está influenciado por varios factores <sup>14</sup>.

El principal determinante de la prevalencia de la infección es el estatus socioeconómico en la infancia. Los factores socioeconómicos reflejan los niveles de higiene, saneamiento, densidad de individuos y nivel educativo. Sistemáticamente se ha descrito una fuerte relación inversa y es un tema que siempre es comentado por diferentes estudios los cuales indican que el factor socioeconómico es de suma importancia para el desarrollo de la infección teniendo como huésped al ser humano<sup>14</sup>.

La prevalencia de la infección es generalmente mayor en los países en vías de desarrollo es así que, como era de esperar, y la infección es casi conocida en algunos de los subconjuntos que poseen más carencias de estas poblaciones. En los países más desarrollados y de baja prevalencia los migrantes descendientes de esas regiones son reconocidos también como un grupo de alto riesgo ya que debido a que estos pacientes provienen de otras latitudes son más susceptibles a la bacteria <sup>14</sup>.

De la misma manera estas investigaciones reconocen predecir una caída gradual de la prevalencia de la úlcera péptica y del cáncer gástrico. De hecho, la prevalencia de la enfermedad ulcerosa y del cáncer gástrico ha disminuido durante décadas en los países

desarrollados, ya que en general la prevalencia de la úlcera péptica y del cáncer gástrico refleja la prevalencia de *Helicobacter pylori* en una población<sup>14</sup>.

El descenso de la expresión de la enfermedad va muchos años detrás del descenso de las tasas de infección. El descenso de la prevalencia de la infección y la enfermedad se produjo mucho antes de que se reconociera al *Helicobacter pylori* y se desarrollaran los tratamientos pero sobre este tema no se tiene una idea que sea clara y ejemplifique bien acerca de lo relacionado<sup>14</sup>.

La infección se dice que puede adquirirse de varias maneras, por ende la población debería conocer cuáles son las formas en que este organismo se trasmite y las transmisiones oral-oral o fecal-oral, donde el patógeno posee varios mecanismos que mejoran su capacidad de movilidad, adherencia y manipulación del microambiente gástrico, posibilitando la colonización de un órgano con una luz muy ácida<sup>14</sup>.

Estos mismos autores además comentan que sin embargo algo que si está muy bien expuesto es el uso de los inhibidores de bomba de protones aumentan el pH del estómago y lo cual lo hace menos ácido, estas mismas condiciones son creadas por la propia bacteria para su supervivencia, se sabe que el *Helicobacter pylori* también está compuesto de una enzima llamada ureasa, la cual convierte la urea en CO<sub>2</sub> y amoníaco este último se encarga de disminuir la acidez local favoreciendo su desarrollo y crecimiento<sup>14</sup>.

Además también describen en las primeras evidencias sobre el uso clínico de los aceites ozonizados se les conocía en la literatura científica desde 1859. Entusiasmados en estos hechos y tomando como beneficio los efectos biológicos de los aceites ozonizados, el presente trabajo se realiza con un objetivo de evaluar como resultado la efectividad de la administración del aceite girasol ozonizado en la erradicación del *Helicobacter pylori* versus los tratamientos ya utilizados<sup>14</sup>.

De Brito et al mencionan referente a la infección por *Helicobacter pylori*, se le atribuyen aproximadamente de 65 a 80 % de casos de cáncer gástrico, pues a pesar del origen multifactorial de la neoplasia maligna, se considera al microorganismo como su causa principal, lo que hace que su detección sea de suma importancia así que proponen que el

tratamiento para erradicar la infección producida por esta bacteria debe considerarse como una estrategia para prevenir el tumor maligno <sup>14</sup>.

Además de la información acerca de la bacteria, se sugiere que para lograr una erradicación más efectiva se debe hacer un cambio y para ello la edad para la búsqueda y eliminación del *Helicobacter pylori* debería comenzar de 10 a 20 años antes que la incidencia del cáncer gástrico, según sea el país, y según la población comience a incrementarse, para lograr un mejor objetivo en estos pacientes <sup>14</sup>.

Varias pruebas diagnósticas, con sus ventajas y desventajas específicas, son ofrecidas para la detección de *Helicobacter pylori*. La histología es el método precursor de *Helicobacter pylori* diagnóstico de infección la cual consiste en la observación de síntomas típicos bacterias asociadas con reacciones inflamatorias en los portaobjetos. Este método incluye el uso de varias tinciones, como la tinción de Giemsa y la inmunotinción para permitir la detección de patógenos en el microscopio <sup>14</sup>.

Otro importante método de diagnóstico de *Helicobacter pylori*, el rápido prueba de ureasa, este se encarga de detectar un aumento en el pH del reactivo después de la adición de una biopsia muestra que contiene *Helicobacter pylori* al reactivo. Tal variación de pH es causada por la conversión del reactivo de prueba de urea en amoníaco, y muestra una forma rápida de detección, entre otras formas diagnosticas que también existen <sup>14</sup>.

La rápida prueba de ureasa es un relativamente barato, rápido, prueba fácil, específica y ampliamente disponible. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también ha se ha aplicado para la detección de *Helicobacter pylori*. Además concluyó que estandarizado PCR permite una precisión superior a la observada en la prueba rápida de ureasa, con detección mejorada en especímenes con menor carga bacteriana <sup>14</sup>.

Sin embargo, la necesidad de la endoscopia es una limitación importante de los tres métodos mencionados anteriormente, y los avances en las técnicas diagnósticas no invasivas han fortalecido la idea de priorizar el uso de alternativas diagnósticas para las que la endoscopia es prescindible. La prueba de aliento con urea (UBT) es ahora el principal método no invasivo para tal diagnóstico <sup>14</sup>.

Es vital mencionar que las cepas de *Helicobacter pylori* no son iguales entre sí, sus diferencias se relacionan con la capacidad de virulencia y daño tisular que generaran. Entre los más estudiados es posible mencionar la proteína CagA (Cytotoxin- associated gene E), la toxina vacuolizante: Vac y el gen dupA (duodenal ulcer promoting). Caracterizar estos factores de virulencia es de gran utilidad al clínico para determinar la agresividad que la infección pueda tener en los pacientes y a su vez, tomar decisiones terapéuticas oportunas <sup>15</sup>.

El *Helicobacter pylori* es un bacilo gram negativo, que tiene su hábitat en la mucosa gástrica como bien es conocido. La infección es adquirida en la niñez, y se puede mantener de manera asintomática durante el paso del tiempo o causar patología en algunas personas. La bacteria ha sido asociada a diferentes patologías tales como: el cáncer gástrico, ulcera péptica y linfomas gástrico tipo MALT, cuyo tratamiento de erradicación ha mostrado una prevención o mejor control de la patología asociada pero no así eficaz en la erradicación <sup>15</sup>.

Por lo anteriormente mostrado, el tratamiento antibiótico para la erradicación de la bacteria beneficia a la población infectada con la misma. La terapia de erradicación utilizada con dos antibióticos más un inhibidor de bomba de protones se asocia a tasas de erradicación cercanas al 80%, sin embargo, la resistencia antibiótica, se asocia a fallo terapéutico. Entonces el conocimiento de la resistencia bacteriana local, basado en cultivos y antibiogramas, es de gran utilidad a la hora de seleccionar de la terapia más óptima para los pacientes <sup>15</sup>.

Además menciona que es de suma importancia conocer qué tan eficaz es la respuesta al tratamiento de primera línea, tanto a nivel local como nacional, y así determinar el esquema de tratamiento óptimo para los pacientes, máxime que hasta la fecha existen pocos datos o registros robustos que documenten la eficacia de las terapias utilizadas en el medio costarricense <sup>15</sup>.

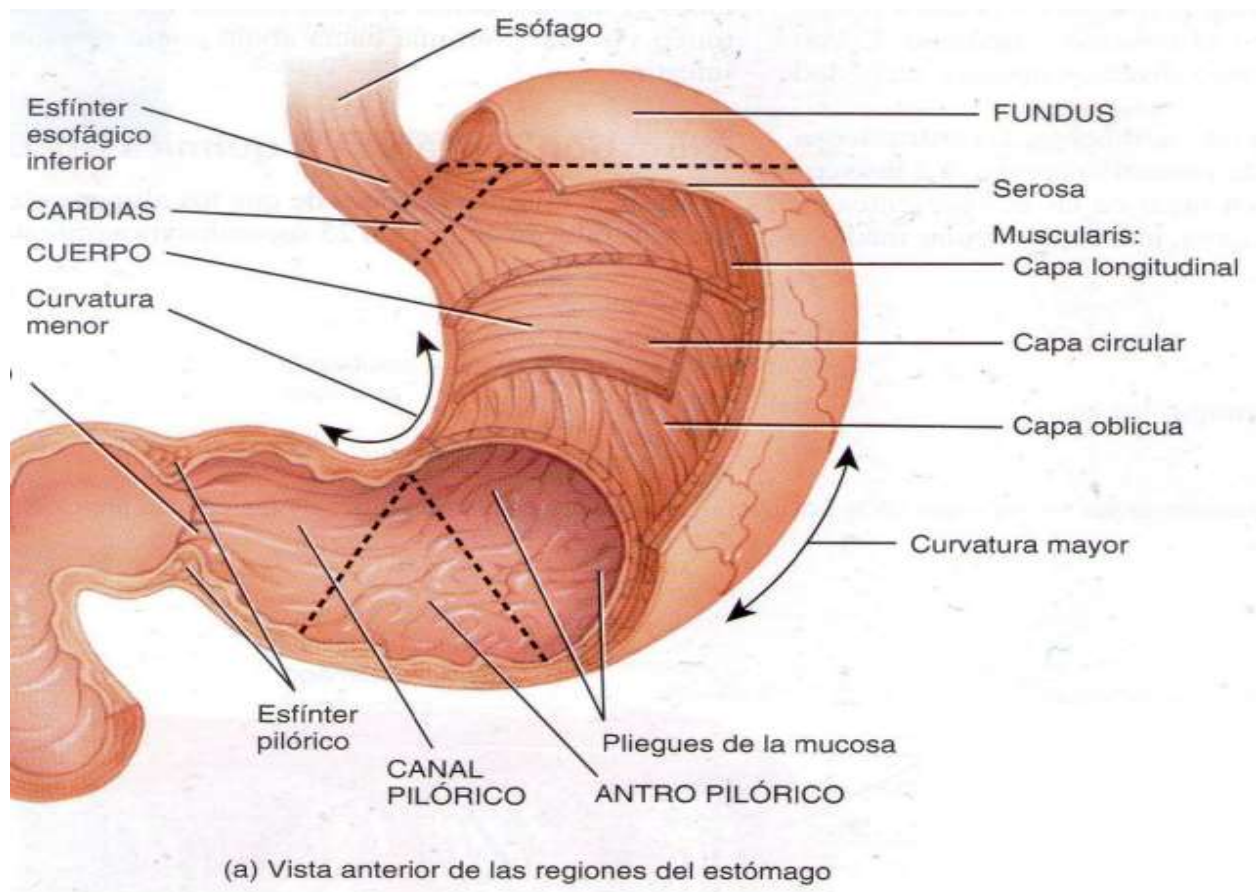
Existen pautas importantes a la hora de dar tratamiento en esta patología como por ejemplo evitar repetir el mismo tratamiento, evitar el uso de claritromicina de nuevo, ya que la resistencia secundaria será alta y el éxito de erradicación muy bajo. La triple terapia con

levofloxacin es una buena opción si no hubo exposición personal previa y se cree que la resistencia es baja o moderada <sup>15</sup>.

Además de que la terapia triple con claritromicina o levofloxacin Tras el fracaso de terapia cuádruple Comprobar el cumplimiento Se prefiere la levofloxacin si es probable que la región tenga una RC alta o si el paciente ya estuvo expuesto en el pasado, es muy conocida la resistencia a los antibióticos que posee esta infección por eso el uso apropiado y adecuado de una terapia debe ser individualizado en cada paciente todo esto con el fin de obtener una mejor respuesta ante el tratamiento utilizado <sup>15</sup>.

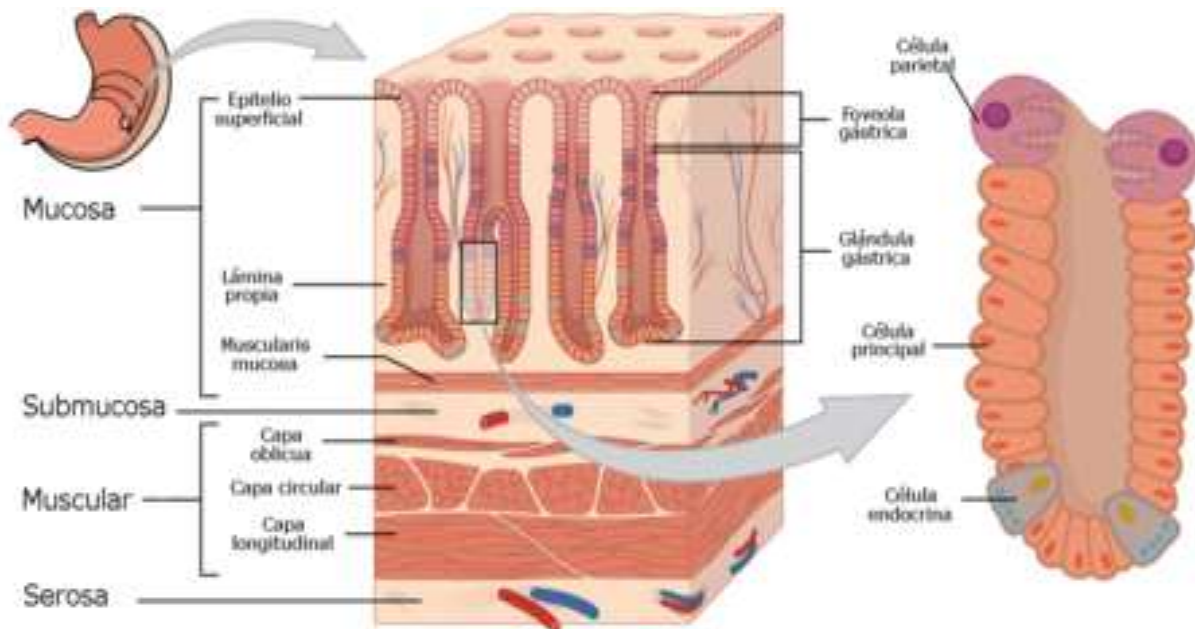
## 2.2 ANATOMÍA

**Figura 1. Anatomía del estómago humano y sus partes**



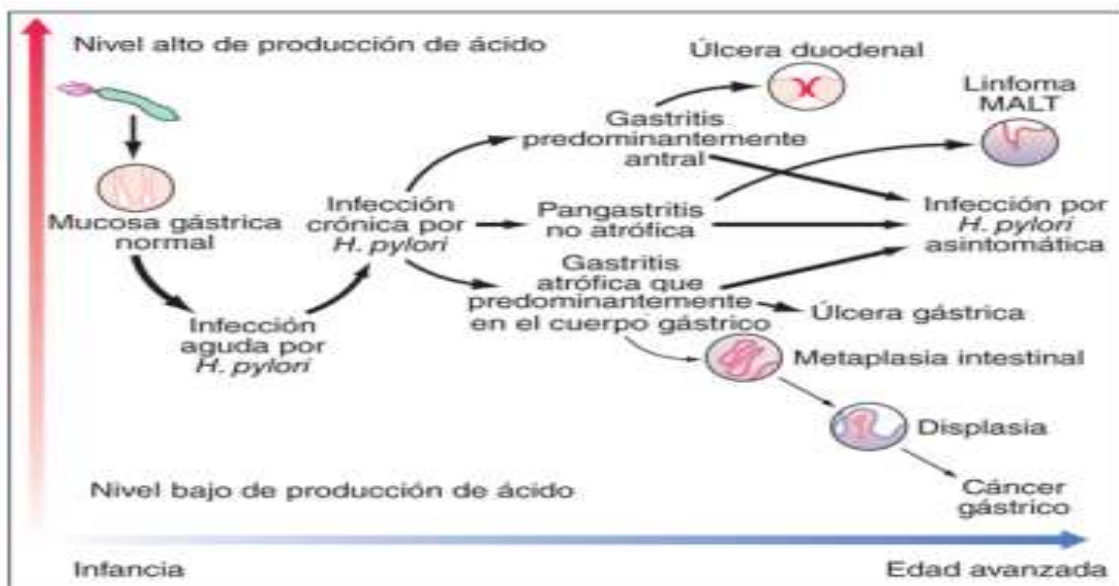
Fuente: imagen tomada de anatomía humana, anatomía por regiones <sup>10</sup>.

**Figura número 2. Histología del epitelio gástrico**



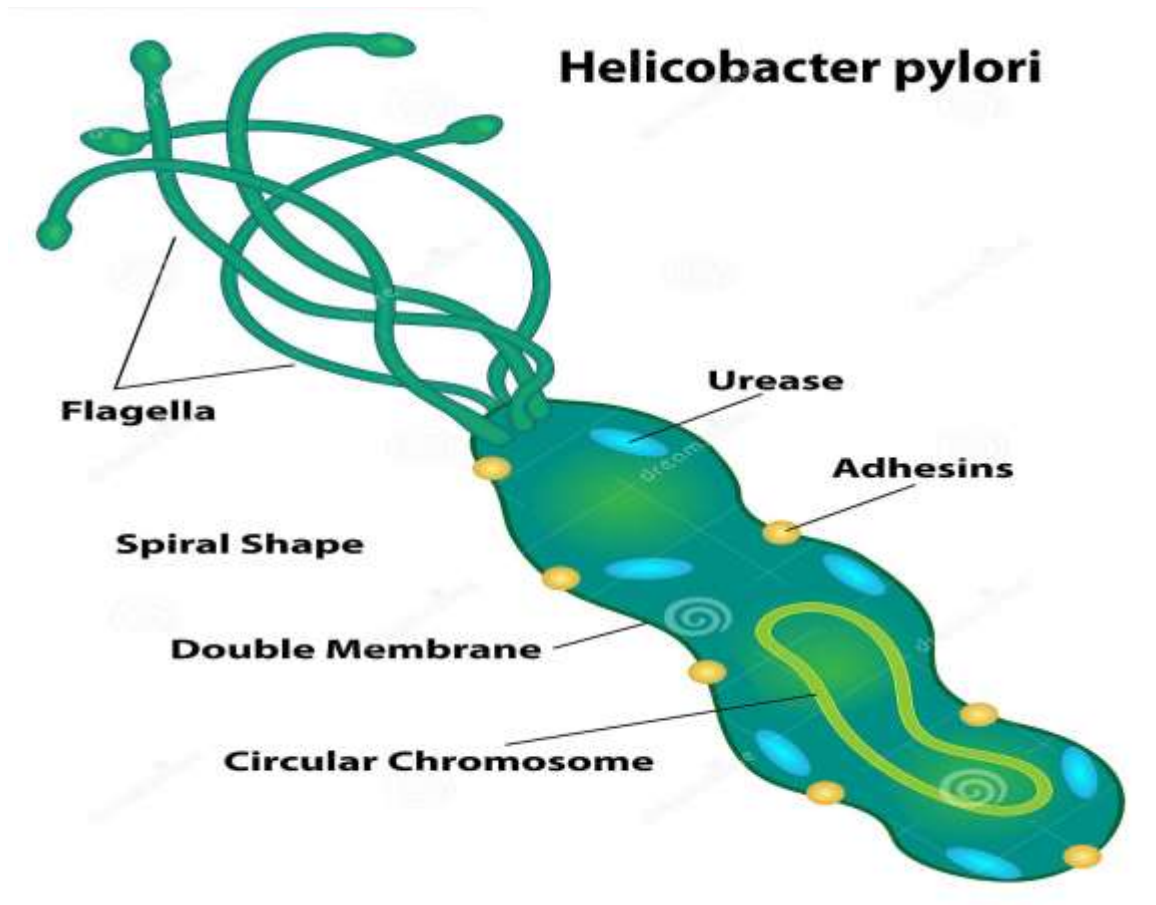
Fuente: imagen tomada de Anatomía humana, histología del epitelio gástrico <sup>10</sup>.

**Figura número 3. Patologías asociadas con Helicobacter pylori**



Fuente: imagen tomada de Longo, patologías asociadas al Helicobacter pylori <sup>13</sup>.

Figura número 4, estructura del *Helicobacter pylori*



Fuente: imagen tomada de internet estructura del *Helicobacter pylori*. Dreams team.com

### 2.3 CARACTERÍSTICAS DEL HELICOBACTER PYLORI

Vargas explica que el *Helicobacter pylori* tiene la capacidad de producir enzimas que de manera directa o indirecta facilitan el desarrollo de la infección con el consiguiente daño celular; entre ellas las más importantes son: la ureasa, la cual permite la formación de amoníaco para neutralizar el ácido gástrico y a su vez formar un microambiente óptimo para que la bacteria penetre la mucosa gástrica, facilitado por su forma espiral <sup>15</sup>.

Adicionalmente, la presencia de fosfolipasas enzimas también producidas por la bacteria altera la estructura e integridad de la mucosa gástrica. Es de mucha importancia la producción de catalasas bacterianas que protegen la bacteria contra los mecanismos de defensa generados por los neutrófilos, permitiéndole sobrevivir y proliferar sin ninguna restricción <sup>15</sup>.

Vargas por su parte, el gen VacA está presente en todos los *Helicobacter pylori*, sin embargo solo aquellas cepas que expresan el gen cagA pueden co-expresar dicho gen vacuolizante. Este gen presenta polimorfismos que dan variaciones en la actividad citotóxica, las más importantes se encuentran en la región señal (es) en los alelos s1 y s2, así como en la región intermedia (m), con los alelos m1 y m2, permitiendo varias combinaciones de alelos. Según el fenotipo así será la acción de la toxina, siendo el fenotipo s1m1 el de mayor actividad in vitro, por ende mayor patología gastroduodenal que los fenotipos s1m2 y s2m2 <sup>15</sup>.

Vargas en su tesis de graduación comenta que el *Helicobacter pylori* es una bacteria de 3.5 micrones de largo y 0.5 micrones de ancho, es gram negativa, espirilada, microaerofílica, y bioquímicamente se puede caracterizar como catalasa, oxidasa y ureasa positivos, estas propiedades son de vital importancia para la colonización y supervivencia de la bacteria en un ambiente hostil como es el estómago <sup>15</sup>.

Jiménez menciona que el *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa que recibe su nombre debido a su forma de espiral o helicoidal, tiene un grosor de 0.6 m, adopta la forma de una espiral plana y presenta hasta 7 flagelos. Es una conocida como una bacteria microaerofílica de crecimiento lento con una temperatura óptima de 37 C. Su clasificación taxonómica corresponde a: Bacteria \_ Proteobacteria \_ subdivisión epsilon \_ grupo Helicobacter \_ Helicobacter \_ Helicobacter pylori <sup>16</sup>.

Vargas también menciona que a pesar de tener todas las características mencionadas anteriormente, el *Helicobacter pylori*, no es un organismo invasivo, y muchos de los cambios originados a nivel de la mucosa conducen a patología gástrica y duodenal, como efecto de la respuesta inflamatoria marcada que este germen genera en el epitelio gástrico del huésped.

Esta respuesta dependerá tanto de factores propios del hospedero como de la bacteria para generar las complicaciones relacionadas con el germen <sup>15</sup>.

## **2.4 RELACIÓN CON CÁNCER GÁSTRICO**

Según Vargas en el proceso inflamatorio puede llevar al desarrollo de gastritis aguda y crónica; dependiendo de múltiples factores, ambientales, genéticos y propios del *Helicobacter pylori* se va a determinar el curso de este proceso infeccioso, principalmente la evolución a gastritis atrófica o no, dado que la presencia de esta aumenta de manera significativa el riesgo de progresar cáncer gástrico <sup>15</sup>.

Vargas, en su tesis señala que tras el descubrimiento del *Helicobacter pylori* en el año 1982 por los ganadores del premio nobel, Barry J. Marshall y Robin Warren, se genera un cambio radical en el dogma de la enfermedad ácido péptica, demostrando la relación entre la bacteria y la fisiopatología de la enfermedad ácido péptica. El *Helicobacter pylori* es un bacilo gram negativo, que tiene su hábitat en la mucosa gástrica <sup>15</sup>.

La infección con esta bacteria es adquirida en la niñez, y se puede mantener de manera asintomática durante el paso del tiempo o causar patología en algunas personas. La bacteria ha sido asociada a diferentes patologías tales como: el cáncer gástrico, ulcera péptica y linfomas gástrico tipo MALT, cuyo tratamiento de erradicación ha mostrado una prevención o mejor control de la patología asociada <sup>15</sup>.

Jiménez comenta en su artículo que, las principales alteraciones patológicas inducida por *Helicobacter pylori* se deben a la actividad de la citoxina asociada al gen A (CagA), la primera proteína bacteriana conocida con actividad pro-oncogénica. El gen que codifica la CagA se encuentra en un segmento llamado isla de patogenicidad cag. Las cepas de *Helicobacter pylori* se clasifican en tres grupos principales <sup>16</sup>.

Este mismo autor menciona que a nivel del citoplasma celular la proteína CagA interactúa, mediante mecanismos dependientes e independientes de fosforilación de tirosinas, con diversas proteínas y vías de señalización intracelular que estimulan la inflamación, dañan las

uniones estrechas de las células epiteliales y promueven la transformación neoplásica de las células epiteliales gástricas <sup>16</sup>.

Así mismo se puede demostrar que estos factores de virulencia de parte de la bacteria pueden además interferir con las señales normales de apoptosis, promover eventos epigenéticos mediante la metilación de genes supresores tumorales, así como alterar varios micro ARNs, todo ello relacionado con la oncogénesis debido a esto es su relación con el cáncer gástrico que produce <sup>16</sup>.

De la misma forma este autor comenta que, otros factores de virulencia conocidos son: la citotoxina vacuolizante (VacA), proteína capaz de inducir vacuolización celular y daño directo a las células humanas; la proteína inflamatoria de la membrana externa (OipA), capaz de inducir la expresión de interleucina 8 y estimular así la infiltración de neutrófilos; la proteína inducida por el contacto con el epitelio (IceA) y la proteína promotora de úlcera duodenal (dupA) que contribuyen también en estimular una respuesta inflamatoria aguda <sup>16</sup>.

Jiménez se refiere que a su tiempo el mecanismo exacto de transmisión es desconocido, y las dos opciones potenciales son la transmisión de persona a persona y del ambiente a la persona. Tomando en cuenta los sitios conocidos donde se aloja la bacteria en el humano (mucosa gástrica, saliva y placa dental) se ha propuesto tres vías de transmisión persona a persona: fecal-oral (la más importante), gástrica-oral (iatrogénica por endoscopios, tubos, sondas), oral-oral (a través de la saliva) <sup>16</sup>.

Según en este artículo Otero et al se plantean diferente a otros microbios, *Helicobacter pylori* tiene muchos nichos de crecimiento, que dificultan la llegada de los antibióticos. Esos sitios incluyen el moco gástrico, la superficie del epitelio, la base de las criptas y también se encuentra el interior de células epiteliales perfectas para su desarrollo y secuencia que forman parte de ellas <sup>17</sup>.

Los que están adheridos a la superficie epitelial, producen “biofilm”, una cubierta de exopolisacáridos, que protege al microorganismo de situaciones adversas u hostiles incluyendo los antibióticos. Los que están en las capas más profundas del “biofilm”, no tienen replicación activa, lo anterior impone una mayor concentración mínima inhibitoria de los antibióticos cuando penetra las células epiteliales hay mayor dificultad para erradicarlo <sup>17</sup>.

## 2.5 EPIDEMIOLOGIA

La falta de estudios de prevalencia y la diversidad de los resultados nos lleva a diseñar la necesidad de elaborar estudios adicionales para poder ampliar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento para la infección de *Helicobacter pylori*, siendo necesario conocer las características epidemiológicas de esta infección para poder desarrollar una estrategia para combatirla y erradicarla de forma definitiva.

Un estudio en la región de Guanacaste de Costa Rica, reveló una prevalencia de 79.4% (rango 70.1-84.7%), con valores parecidos entre hombres y mujeres; una menor probabilidad de ser positivo en el test de urea del aliento en aquellas personas con un periodo de educación formal de más de 12 años, así como una mayor posibilidad de infección cuando se encuentran condiciones de vivienda durante la infancia: piso de tierra, ausencia de tubería interna, hacinamiento de personas dentro de la casa, evidenciando así el factor socioeconómico <sup>16</sup>.

En Costa Rica se ha confirmado la presencia de la bacteria en el agua de consumo con una correlación entre una mayor prevalencia de la bacteria con regiones conocidas de mayor incidencia de cáncer gástrico. En la actualidad es reconocido que la infección es adquirida principalmente en la infancia, con una prevalencia que varía según la metodología, pero que globalmente se demuestra que una tercer parte de los niños en el mundo están o han sido infectados <sup>16</sup>.

Jimenez et al en este otro artículo indican que el cáncer gástrico es un problema de salud pública, ocupa el quinto lugar en incidencia y el tercero en mortalidad a nivel mundial. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y el riesgo de padecerlo incrementa con la edad, siendo más frecuente entre los 50 y los 80 años y al contrario, es infrecuente en menores de 30 años <sup>18</sup>.

Además estos autores también en su artículo relacionado con *Helicobacter* y cáncer gástrico mencionan que aproximadamente, 1/36 hombres y 1/84 mujeres desarrollará un

adenocarcinoma gástrico antes de los 79 años. Asia oriental presenta la mayor tasa de mortalidad, y las más bajas están en América del Norte, la región de Centroamérica no ha sido estudiada de manera eficaz pero se conoce que hay países que hay mayor predisposición a desarrollar un cáncer por la presencia del patógeno en la mucosa gástrica <sup>18</sup>.

Igualmente estos mismos autores, en este artículo mencionan también que hasta un 90% se considera producto de un largo proceso inflamatorio sobre la mucosa gástrica y se ha estimado que más del 75% de todas las malignidades gástricas, se explican por *Helicobacter pylori*. La erradicación del *Helicobacter pylori* disminuye el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en 40% de los individuos asintomáticos y disminuye en un 54% las probabilidades de que aparezca un segundo carcinoma <sup>18</sup>.

Estableciendo que, algunos aspectos sociales y deficiencias en nuestro sistema de salud generan barreras que limitan el diagnóstico y abordaje oportunos. Algunos pacientes tienden a automedicarse y no consultan tempranamente. Esto es un problema porque al final el cáncer que se pueda encontrar esta en etapas avanzadas produciendo la muerte del paciente por efecto que ejerce la bacteria en la mucosa gástrica <sup>18</sup>.

Generalmente, no se cuenta con un sistema de tamizaje más que para poblaciones de alto riesgo. Además, la presentación inicial se da con sintomatología inespecífica en pacientes poli consultantes y se estima que los pacientes con cáncer gástrico han consultado al menos 3 ocasiones y presentado molestias al menos 6 meses, es debe de tomarse en cuenta como bandera roja para su diagnóstico oportuno de parte del médico tratante<sup>18</sup>.

En su artículo Jiménez titulado prevención del cáncer gástrico y erradicación de *Helicobacter pylori* menciona que el cáncer gástrico sigue siendo una de las malignidades más comunes a nivel mundial. Anualmente se diagnostican 22220 casos en Estados Unidos, y en áreas de alta incidencia se diagnostican 150 casos por cada cien mil habitantes. Países como Japón, China, Corea, Colombia, Chile, Ecuador y Costa Rica encabezan la lista de mortalidad <sup>18</sup>.

## 2.6 CLÍNICA

En esta parte se mencionan que los signos y síntomas iniciales son inespecíficos en un 80% de los casos. Donde se mencionan que existen síntomas más comunes entre ellos la epigastralgia leve, presente en 73% de los pacientes, y luego la emesis. Estos dos si se analizan son los síntomas más frecuentes por los cuales el paciente hace consulta y es conocido como poli consultante debido a que sus síntomas son molestos <sup>18</sup>.

También puede presentar náuseas, regurgitación y distensión abdominal, mientras que la pérdida involuntaria de peso por anorexia y saciedad temprana, disfagia y anemia es más tardíos. La pérdida de peso y sensación de saciedad son comunes en el adenocarcinoma difuso debido al engrosamiento de la pared y pérdida de distensibilidad gástrica pero este trastorno lo podemos encontrar cuando ya está avanzado <sup>18</sup>.

Los mismos autores indican que puede ocurrir disfagia ó una pseudoacalasia por compromiso del plexo de Auerbach en afectación de la región proximal o unión gastro esofágica. La obstrucción intestinal, emesis fecaloide y fístulas gastrocólicas son poco frecuentes. No es rara la sangre oculta en heces con o sin anemia por deficiencia de hierro, pero el sangrado franco por hematemesis o melena se presenta solo en el 20% esta aparición de síntomas se distinguen cuando ya es avanzado el cáncer gástrico <sup>18</sup>.

Según Narayanan et al mencionan que el *Helicobacter pylori* provoca una inflamación como respuesta con neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos dentro de la mucosa gástrica y cada vez va causando degeneración y lesión de las células epiteliales esto conlleva a la aparición de la gastritis con síntomas asociados con dolor abdominal el cual es el principal síntoma y que además todos los pacientes lo refieren <sup>19</sup>.

En este artículo los autores explican que la infección presentada por *Helicobacter pylori* es la causa principal cuando aparece enfermedad crónica gastritis y úlcera péptica. La bacteria tiene un papel patógeno preciso para que se forme un adenocarcinoma gástrico distal y en mucosa gástrica linfoma de tejido linfoide asociado (MALT); y contribuye en lo que es

la carcinogénesis gástrica al estimular proliferación de células gástricas en contraparte a las que son con apoptosis<sup>19</sup>.

Las úlceras pépticas son inducidas por ácido lesiones encontradas en el estómago y duodeno caracterizado por denudación mucosa con el defecto que se extiende en la submucosa o muscularis propio. Lesiones que no llegan a esta profundidad se denominan erosiones. En los Estados Unidos, la prevalencia de diagnóstico médico autoinformado enfermedad de úlcera péptica fue del 10% en 1990, y la incidencia aproximada es unos 500.000 casos nuevos al año<sup>19</sup>.

Además mencionan que la enfermedad ulcerosa péptica es una condición común que tanto los proveedores de atención primaria como los gastroenterólogos. Definen que los síntomas de la enfermedad de úlcera péptica son variables y pueden incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de peso y sangrado o perforación con complicado enfermedad estos síntomas son muy comunes en la población que llega a consultar por molestias estomacales<sup>19</sup>.

Identificando el riesgo factores y mecanismos que conducir al desarrollo de enfermedad ulcerosa péptica ayuda a entender el enfoque detrás del diagnóstico y tratamiento estrategias de manejo que sean adecuadas y que además brinden un beneficio en la erradicación de la bacteria, pero según estos estudios aún no se ha logrado llegar a un acuerdo para que la erradicación de la bacteria sea eficaz<sup>19</sup>.

En este artículo Sánchez et al, los autores confirman el mecanismo que existe con la carcinogénesis relacionado con la infección por *Helicobacter pylori* la cual se debe a la conocida asociación entre la gastritis atrófica crónica y la inflamación, y el posterior desarrollo de adenocarcinoma gástrico. A pesar de esta conocida asociación desde hace muchos años, el *Helicobacter pylori* no puede explicar únicamente la carcinogénesis gástrica pero en muchos estudios se encuentra como uno de los agentes principales<sup>20</sup>.

Los síntomas del cáncer gástrico no son específicos y pueden imitar otras enfermedades gastroduodenales no neoplásicas, especialmente la úlcera gástrica benigna. Entre ellos se

presenta el dolor en un 70% el cual es constante, no radiante, y no aliviado por la ingesta de alimentos el cual puede aliviarse, al menos temporalmente, por antiácidos o fármacos antisecretores gástricos <sup>20</sup>.

Otros síntomas presentes por la infección del *Helicobacter pylori* en un 50% son también la anorexia, náuseas y pérdida de peso los cuales se vuelven cada vez más comunes como vaya la progresión de la enfermedad en los pacientes, otros síntomas que tienen un 20% es la disfagia la cual a veces es ignorado este síntoma, a nivel físico no hay hallazgos significativos <sup>20</sup>.

## **2.7 MODO DE TRASMISIÓN**

En la literatura encontrada se encuentran varios modos de transmisión pero hay unos más importantes que otros, lo que esto puede beneficiar al paciente es disminuir el modo de transmisión pero esto es un trabajo más fuerte y delicado para eliminar esa fuente de transmisión.

Pérez menciona que es importante mencionar que durante los últimos 35 años desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori*, se han hecho numerosos esfuerzos para identificar el modo de transmisión de esta bacteria y a pesar de ello todavía hoy no sabemos exactamente cómo se transmite. Existen evidencias claras que la ingestión de una suspensión de *Helicobacter pylori* con previa neutralización del pH ácido del estómago conduce a la infección en humanos, indicando que la vía oral es importante en la transmisión de *Helicobacter pylori*, sea esta ingesta voluntaria o accidental <sup>21</sup>.

Además, en un corto tiempo se estableció una relación interesante entre la presencia de esta bacteria y una variedad de enfermedades relacionadas al tubo digestivo superior que antes solo se habían relacionado con la producción de ácido del estómago. Ahora sabemos que la gastritis crónica superficial, las enfermedades ulcero-pépticas, el linfoma gástrico y el cáncer del estómago están relacionados con la presencia de *H. pylori* en el estómago <sup>21</sup>.

Existen evidencias claras que la ingestión de una suspensión de *Helicobacter pylori* con previa neutralización del pH ácido del estómago conduce a la infección en humanos, indicando que la vía oral es importante en la transmisión de *Helicobacter pylori*, sea esta ingesta voluntaria o accidental. Hay también evidencias de la transmisión de *Helicobacter pylori* por el uso de equipo de endoscopia contaminado, provocando la infección en múltiples individuos previamente no colonizados <sup>21</sup>.

Sin embargo, en la transmisión natural de *Helicobacter pylori* todos estos modos de transmisión son la excepción más que la regla, pues basados en el número de individuos infectados en el mundo, la transmisión debe de tener un mecanismo más universal. Como mencionábamos, todavía no ha sido identificado el modo de transmisión y persiste el debate si esta transmisión ocurre vía fecal-oral, oral- oral u oro-gástrica <sup>21</sup>.

## **2.8 FISIOPATOLOGÍA**

Según Jiménez no se conoce tampoco con detalle el mecanismo molecular mediante el cual la bacteria navega, localiza y coloniza el epitelio gástrico. Se postula que quimiorreceptores atraídos por la urea que emana del epitelio es el mecanismo que le permite navegar hasta su destino mediante una motilidad mediada por los flagelos. Se ha encontrado elevada expresión de proteínas de la membrana lo que sugiere algún proceso de adherencia de la bacteria a las células del huésped <sup>22</sup>.

Los mecanismos de colonización y defensa ante el medio ácido son mejor entendidos en el epitelio gástrico, un proceso en el cual su alta capacidad de expresar la enzima ureasa le permite hidrolizar la urea, liberar amonio y neutraliza el ambiente ácido en el ecosistema gástrico. Recientes estudios han demostrado además su capacidad de represión de la enzima H,K-ATPasa lo cual disminuye la secreción de ácido, aumenta las posibilidades de supervivencia y de generar una infección persistente en el ambiente gástrico <sup>22</sup>.

Existe un mecanismo de defensa el cual consiste en mecanismos innatos de defensa del ser humano contra *H.pylori* se encuentra la catelicidina, un péptido con actividad antibiótica

natural que ha demostrado inhibir su, destruir el biofilme, alterar la membrana bacteriana y reducir el grado de inflamación <sup>22</sup>.

Los factores de virulencia mostrados por la bacteria y las principales alteraciones patológicas inducidas por *Helicobacter pylori* se deben a la actividad de la citoxina asociada al gen A (CagA), la primera proteína bacteriana conocida con actividad pro-oncogénica. El gen que codifica la CagA se encuentra en un segmento llamado isla de patogenicidad cag y es común en la presencia de la bacteria en el epitelio gástrico por ende se relaciona con el cáncer gástrico <sup>22</sup>.

Las cepas de *Helicobacter pylori* se clasifican en tres grupos principales según la presencia o no de esas islas: cepas cag+ (mantiene una copia intacta del gen), cepas cag- (poco probable que generen daño al no tener copia del gen), cepas intermedias (copia del gen parcial o con delección incapaz de expresar la proteína y con un compartamiento similar a las cag-) <sup>22</sup>.

A nivel del citoplasma celular la proteína CagA interactúa, mediante mecanismos dependientes e independientes de fosforilación de tirosinas, con diversas proteínas y vías de señalización intracelular que estimulan la inflamación, dañan las uniones estrechas de las células epiteliales y promueven la transformación neoplásica de las células epiteliales gástricas. <sup>22</sup>.

Estos factores de virulencia mencionados pueden además interferir con las señales normales de apoptosis, promover eventos epigenéticos mediante la metilación de genes supresores tumorales, así como alterar varios microARNs, todo ello relacionado con la oncogénesis, estos factores son producidos a su vez por la misma bacteria, produciendo daño en el huésped <sup>22</sup>.

Otros factores de virulencia conocidos son: la citotoxina vacuolizante (VacA), proteína capaz de inducir vacuolización celular y daño directo a las células humanas; la proteína inflamatoria de la membrana externa (OipA), capaz de inducir la expresión de interleucina 8 y estimular así la infiltración de neutrófilos; la proteína inducida por el contacto con el epitelio (IceA) y la proteína promotora de úlcera duodenal (dupA) que contribuyen también en estimular una respuesta inflamatoria aguda <sup>22</sup>.

## 2.9 RELACIÓN CON CÁNCER GÁSTRICO

Según Rojas et al mencionan que las lesiones que se conocen como premalignas son las que se asocian con gastritis crónicas (*H. pylori*, anemia perniciosa, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, entre otros). Estas se relacionan sobre todo con el tumor de subtipo intestinal. La enfermedad de Ménétrier o gastritis hipertrófica tiene un 10 % de asociación con el cáncer gástrico, dicho esto que la gastritis el principal factor es la bacteria <sup>23</sup>.

Además Pajares et al menciona que en varios estudios de la mucosa duodenal en pacientes ulcerosos demostraron la existencia de mucosa gástrica con metaplasia gástrica, la inflamación de la mucosa o duodenitis y la presencia de la bacteria *Helicobacter pylori* en la mucosa metaplásica del duodeno. La reacción inflamatoria crónica de la mucosa gastroduodenal genera mediadores inflamatorios y reducción de la hormona somatostatina, causando hipergastrinemia <sup>24</sup>.

Asimismo estos autores mencionen que la asociación de infección *Helicobacter pylori* con el desarrollo del carcinoma gástrico fue demostrado por estudios epidemiológicos de prevalencia y caso-control. Aunque inicialmente faltaban datos experimentales, las observaciones epidemiológicas fueron tan demostrativas que, en 1994, la Organización Mundial de la Salud clasificó a *Helicobacter pylori* como un agente cancerígeno tipo I. Posteriormente se logró desarrollar un carcinoma gástrico en el animal de experimentación Gerbo mongoliano infectado con *Helicobacter pylori* <sup>24</sup>.

Igualmente, estudios epidemiológicos demostraron una prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* de hasta el 100% en linfomas gástricos tipo MALT de bajo grado. Basándose en estos datos, se administró tratamiento erradicador a los pacientes con estos tumores y se obtuvo la regresión histológica del linfoma gástrico tras la desaparición de la infección y su recidiva con la reinfección por *Helicobacter pylori* <sup>24</sup>.

Estos datos completaban las posibilidades evolutivas de la gastritis por *Helicobacter pylori*, su historia natural desde la primoinfección. La primera lesión es la gastritis superficial, que puede permanecer como tal o adquirir una actividad dinámica y progresar a

lesiones de atrofia de la mucosa gástrica, mecanismos ya conocidos durante los estudios que se han realizado durante décadas <sup>24</sup>.

En este proceso pueden desarrollarse focos de tejido intestinal, la denominada metaplasia intestinal. Las lesiones celulares en estas áreas de metaplasia intestinal pueden avanzar hasta la displasia. El siguiente paso evolutivo es la transformación carcinomatosa. Este ciclo evolutivo ocurre sólo en unos pocos pacientes. Otros agentes cancerígenos, ambientales o dietéticos, complementan la acción del *Helicobacter pylori* <sup>24</sup>.

## **2.10 ENFERMEDADES EXTRA DIGESTIVAS**

Gravina et al enumeran una lista de posibles efectos de *H. pylori* fuera del estómago incluyen un número de manifestaciones extradigestivas y entre ellos podemos mencionar neurológicas, dermatológicas, hematológicas, oculares, cardiovasculares, metabólicas, alérgicas y hepatobiliar enfermedades. Esta revisión analiza estos importantes informes manifestaciones que no están relacionadas con el tracto gastrointestinal <sup>25</sup>.

Varios trastornos neurológicos están asociados con *Helicobacter pylori* donde muestran que la presencia de cepas CagA positivas fueron factores de riesgo estadísticamente significativos para el ataque isquémico. El mecanismo patogénico subyacente aún no es conocido, pero se ha planteado la hipótesis de que la bacteria aumenta la expresión de una serie de mediadores de inflamación y activa plaquetas y factores implicados en coagulación <sup>25</sup>.

Otra enfermedad neurológica que se ha relacionado con la infección por *Helicobacter pylori* es la enfermedad de Alzheimer. Hay varios estudios sobre *Helicobacter pylori* y demencia donde hay una asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la capacidad cognitiva reducida, hay muchos estudios que reportan que la erradicación de la infección puede influir positivamente en las manifestaciones de la demencia <sup>25</sup>.

Otra enfermedad de gran interés neurológico para que se ha identificado una asociación con la infección por *Helicobacter pylori* reportado es la enfermedad de Parkinson según este

estudio es causado por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta de la basal sistema de ganglios todo esto descubierto a nivel cerebral con cambios encontrados durante estudios realizados actualmente <sup>25</sup>.

Según Gravina et al mencionan que también existen otras manifestaciones que van afectar la piel de los pacientes portadores de la bacteria como la rosácea es la enfermedad dermatológica más común asociado con la infección por *Helicobacter pylori*. Es también un trastorno que se encuentra de manera crónica y se manifiesta como eritema y piel lesiones caracterizadas por mucha dilatación roja superficial capilares conocido como telangiectasia, y su etiología permanece desconocido por los años <sup>25</sup>.

La urticaria crónica se caracteriza por la aparición de una erupción con más o menos picor, y su singular la lesión es la herida. Algunos grupos de investigación han informado una mayor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con urticaria. Se demostró que no hay diferencia en la presencia de infección por *Helicobacter pylori* entre pacientes con urticaria crónica y en personas sanas, pero reportaron una mejora significativa en lesiones cutáneas después de la terapia de erradicación <sup>25</sup>.

La púrpura de Schönlein-Henoch es una enfermedad inmunitaria afección caracterizada por el depósito de inmunoglobulina A en la piel y en otros órganos, como los riñones, las articulaciones y el tracto gastrointestinal. La aparición de esta enfermedad se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas moradas. Hay algunos informes que apoyan la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la púrpura de Schönlein-Henoch, demostrando una mejoría en las lesiones de la piel después de la erradicación exitosa de la infección <sup>25</sup>.

La anemia y el déficit de vitamina B12 es conocida por estar asociada con el *Helicobacter pylori* en el año 1991, se describió un caso de gastritis hemorrágica relacionado con infección por *Helicobacter pylori*. El papel es dado por la hepcidina, que es una pequeña proteína responsable de regular el reciclaje de hierro y el balance de hierro en el cuerpo. La hepcidina, que se produce en el hígado, regula la absorción de hierro de los enterocitos y su liberación de macrófagos por lo que la infección por *Helicobacter pylori* aumenta niveles séricos de hepcidina, disminuyendo así la respuesta a terapia de hierro <sup>25</sup>.

Además mencionan que las enfermedades oculares según los autores se refieren a que se han relacionado más en asociación con *Helicobacter pylori* infección son el glaucoma de ángulo abierto, central coriorretinitis serosa y blefaritis. Con estos estudios que manifiestan una prevalencia de infección por la bacteria que es aproximadamente dos veces mayor en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, con respecto a las otras manifestaciones oculares y ser portadores de la bacteria <sup>25</sup>.

La asociación entre *Helicobacter pylori* y las enfermedades cardiacas incluidas la enfermedad aterosclerótica coronaria, ictus e infarto de miocardio se debe a que hay disfunción del endotelio del vaso asociado con una remodelación simultánea de la pared del vaso, que conlleva a un aumento de la presión arterial, un estado inflamatorio local y coagulación de la sangre; estos son todos fenómenos que en su conjunto ayudan en la formación de placas ateroscleróticas que con frecuencia inestable y susceptible de rotura <sup>25</sup>.

De igual forma estos autores la correlacionan entre *Helicobacter pylori* y la fibrosis hepática se analizó especialmente en modelos animales. Y se demostró en un modelo murino que la infección por *Helicobacter pylori* puede provocar la fibrosis hepática debido al aumento de la señal proinflamatoria inducida por TGF  $\beta$ 1 en células hepáticas y que la infección por *Helicobacter pylori* podría aumentar el riesgo de tumorigénesis mediada por TGF- $\beta$  1 porque altera y produce un desequilibrio entre la apoptosis y proliferación de hepatocitos <sup>25</sup>.

## 2.11 DIAGNÓSTICO

Según Rojas et al menciona que cuando se habla de cáncer gástrico el diagnóstico estándar es la gastroscopia con toma de una biopsia del tejido. Al presentar existencia del tumor primario por este método, se puede valorar su tamaño, su riesgo de sangrado, obstrucción o perforación. Para observar posible afectación metastásica y ganglionar se utiliza la tomografía toraco-abdomino-pélvica que mejora la visualización de estructuras <sup>26</sup>.

En algunos casos, la laparoscopia exploradora tiene alta sensibilidad para detectar metástasis, como ocurre en el caso de la carcinomatosis peritoneal, la cual puede ser

indetectable mediante pruebas de imagen. La tomografía por emisión de positrones ocasiona falsos positivos como falsos negativos y no es una prueba imprescindible por eso el uso de la laparoscopia exploratoria sigue siendo uno de los mejores métodos diagnósticos para la metástasis producida por el cáncer gástrico <sup>26</sup>.

Según Fischbach et al comentan que la prueba de aliento con urea y la prueba de antígenos en heces con anticuerpos monoclonales son métodos no invasivos confiables para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* que son tan sensibles y específicos como las pruebas invasivas. En un análisis Cochrane reciente, se utilizaron datos de 99 estudios para comparar la precisión diagnóstica de cuatro pruebas no invasivas para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* <sup>27</sup>.

Los mismos autores concluyen que, en personas que no se han sometido a gastrectomía y que no han usado antibióticos o inhibidores de la bomba de protones recientemente, las pruebas de aliento son, de hecho, más precisas desde el punto de vista diagnóstico que la serología o la detección de antígenos en heces, pero se prefieren los métodos que son menos invasivos para el paciente <sup>27</sup>.

Asimismo también es de relevancia práctica que no se identificaron valores de umbral específicos para los métodos de prueba individuales. En vista de la prevalencia de baja a moderada de la infección por *Helicobacter pylori* (según la región y el grupo de edad), la norma ante esto exige dos resultados positivos de la prueba para establecer el diagnóstico. En la práctica, este requisito se cumple con la demostración histológica de *Helicobacter pylori* combinada con gastritis crónica activa: esta última sirve como prueba adicional de infección bacteriana de la mucosa gástrica <sup>27</sup>.

Conforme a los informes de consenso internacional, una sola prueba no invasiva positiva es motivo suficiente para comenzar el tratamiento de erradicación para la bacteria en pacientes con dispepsia que y no presentan síntomas de alarma. Además menciona que existe un acuerdo universal en que los pacientes de 50 años o más que reciben un diagnóstico inicial de infección por *Helicobacter pylori* <sup>27</sup>.

Cabe indicar deben someterse a una endoscopia y una evaluación histológica para que su gastritis pueda clasificarse con precisión. Para este propósito, se toman dos muestras de

biopsia del antro y del cuerpo del estómago, una de cada una de las curvaturas menor y mayor. Una biopsia adicional de la placa angularis es opcional; este es el sitio en el que suelen aparecer las lesiones precancerosas, en algunos lugares se hacen y otras partes no existe equipo para lograr tomar este tipo de biopsias <sup>27</sup>.

El diagnóstico sin tratamiento, es decir, un hallazgo positivo que no va seguido de tratamiento, es difícil de justificar ante los pacientes, asimismo de ser económicamente insensato y médicamente irresponsable en vista de los posibles riesgos de las pruebas diagnósticas. Además, cualquier tratamiento que se lleve a cabo para erradicar el patógeno debe ser objeto de seguimiento mediante pruebas para determinar el éxito del tratamiento <sup>27</sup>.

## 2.12 TRATAMIENTO

Educar a los pacientes sobre la necesidad de volver a la consulta para recibir tratamiento y examinar si este fue efectivo dada la baja tasa de pacientes es muy necesario ya que se realizan los estudios de vigilancia. Se comprueba la efectividad del triple tratamiento con amoxicilina, claritromicina e inhibidor de la bomba de protones es baja, por lo que es necesario implementar rutinariamente cultivos.

Una recomendación especialmente importante para la práctica clínica es que los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa deben someterse a pruebas y erradicación de *Helicobacter pylori* antes de iniciar cualquier tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos por el efecto que ejercen de irritabilidad sobre la mucosa gástrica <sup>27</sup>.

En general, se acepta que el acetilsalicílico y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos elevan el riesgo de úlceras gástricas y duodenales y hemorragia asociada a úlceras en personas infectadas con *Helicobacter pylori*. Un metanálisis ha demostrado que *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo ya elevado de úlcera en personas que toman medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Los medicamentos antiinflamatorios no

esteroides se asocian individualmente con una elevación del riesgo de hemorragia por úlcera, con el doble de riesgo en pacientes con ambos factores de riesgo, mientras que *Helicobacter pylori* la erradicación reduce a la mitad el riesgo de úlcera <sup>27</sup>.

Según Bosques et al, la infección por *Helicobacter pylori* se trata habitualmente con la combinación de 2 o 3 antibióticos con un IBP, tomados de forma concomitante o de manera secuencial por períodos de 7 a 14 días. En la práctica clínica, el curso de la terapia de erradicación inicial, se le nombra terapia de primera línea. Debemos enfatizar que ningún régimen de tratamiento garantiza la curación en el 100% de los pacientes. De hecho, actualmente hay muy pocos regímenes que alcanzan tasas de erradicación que superan el 90% <sup>28</sup>.

En la actualidad, la tasa de erradicación con el esquema triple con claritromicina actualmente es menor al 80%. En base a la experiencia en otras partes del mundo, se recomienda usar esquemas cuádruples con o sin bismuto. La eficacia de la terapia cuádruple con bismuto no se ve afectada por la resistencia a la claritromicina. La resistencia al metronidazol tiene un impacto menor en la eficacia en la terapia cuádruple con bismuto y en muchos de los casos la alta resistencia a metronidazol <sup>28</sup>.

Otra opción es la llamada terapia concomitante que consiste en el uso de un inhibidor de bomba de protones cada 12 h, amoxicilina 1 gramo cada 12 h, claritromicina 500 mg cada 12 h y un comprimido de 500 mg de metronidazol cada 12 h por 14 días. El sustento de esta recomendación se genera de un metaanálisis que incluyó 19 ensayos clínicos de terapia concomitante con 2,070 pacientes con infección por *Helicobacter pylori* que mostró una tasa de curación de un 88% <sup>28</sup>.

Fontes et al destacan que se están probando nuevos enfoques para mejorar la erradicación de *Helicobacter pylori*, como probióticos, estatinas, curcumina y N-acetilcisteína que es un componente del aminoácido L-cisteína y está disponible en preparaciones intravenosas u orales. Después de la ingestión oral, es casi completamente absorbido y metabolizado por el intestino delgado y el hígado. Solo una pequeña concentración intacta llega al plasma y tejidos <sup>29</sup>.

Según estos mismos autores comentan además que los metabolitos de la N-acetilcisteína estimulan la síntesis de glutatión, promueven la desintoxicación y actúan principalmente como radicales libres de oxígeno. N- acetilcisteína promueve la escisión de los enlaces disulfuro de las glicoproteínas mucosas, reduciendo la viscosidad y el grosor del moco, incluida la capa de moco gástrico <sup>29</sup>.

A si mismo estos mismos autores mencionan en su artículo que los niveles plasmáticos máximos se observan después de menos de una hora; la vida media es de aproximadamente dos horas y no es detectable en plasma después de 10 a 12 horas. N-acetilcisteína puede ser administrado por vía oral o intravenosa, y parece tener un buen perfil de seguridad en dosis de 1200 mg dos veces al día o menos grave <sup>29</sup>.

Como se detalla en este mismo artículo llamado N-acetilcisteína como terapia adyuvante para erradicar el *Helicobacter pylori* comenta que, se encuentran disponibles varios regímenes de tratamiento con antibióticos para la erradicación del *Helicobacter pylori*. La mayoría de ellos están asociados con una bomba de protones en para mejorar la biodisponibilidad y las propiedades químicas de antibióticos y aumentar las tasas de curación pero no han tenido buenos resultados a lo largo de los años <sup>29</sup>.

A tomar en cuenta la década de 1990 inhibidor de bomba de protones-claritromicina, la triple terapia se ha convertido en el tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori*. Este régimen consiste en un inhibidor de bomba de protones más claritromicina más amoxicilina o metronidazol. Solo una década después, la eficacia de dicha terapia disminuyó, con la aparición de resistencia a la claritromicina como la causa más importante. Las tasas de erradicación cayeron de alrededor del 80% a principios de la década de 1990 a menos del 70% una década tarde <sup>29</sup>.

A tomar en cuenta en su trabajo de tesis indica que por consiguiente, es de suma importancia conocer qué tan eficaz es la respuesta al tratamiento de primera línea, tanto a nivel local como nacional, y así determinar el esquema de tratamiento óptimo para los pacientes, máxime que hasta la fecha existen pocos datos o registros robustos que

documenten la eficacia de las terapias utilizadas en el medio costarricense y beneficiar al paciente como objetivo principal <sup>30</sup>.

Molina et al comentan acerca de los tratamientos erradicadores. Todas las recomendaciones terapéuticas realizadas en esta revisión han sido recientemente revisadas en las conferencias de consenso para el tratamiento de *Helicobacter pylori* realizadas en Europa, España y Canadá. Pese a que en un ambiente de creciente resistencia a antibióticos se ha postulado la necesidad de guiar la terapia erradicadora mediante el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de *Helicobacter pylori* <sup>30</sup>.

La ventaja de esta estrategia frente a la administración empírica de nuevos tratamientos altamente eficaces no ha sido suficientemente confirmada, además de no estar disponible en la mayoría de los centros, requerir endoscopía, incrementar costes y tener una pobre correlación entre los datos in vitro e in vivo. Por tanto, todas las recomendaciones incluidas en esta revisión están realizadas para tratamientos empíricos donde la susceptibilidad antimicrobiana de la bacteria es desconocida <sup>30</sup>.

Considerando el estado fenotípicamente resistente es mucho más frecuente cuando el pH de la cámara gástrica oscila entre 3 y 6. Cuando el pH gástrico sube por encima de 6-7, la bacteria entra en un estado replicativo, donde se hace más susceptible a la amoxicilina y a la claritromicina. Por lo tanto, cuanto más potente sea la supresión ácida, mayor será la capacidad de éxito de la antibioticoterapia frente al *Helicobacter pylori* pero es una medida que sigue siendo ineficaz en el tratamiento <sup>30</sup>.

Los inhibidores de bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) son los fármacos supresores de ácido más frecuentemente usados en los tratamientos erradicadores para *Helicobacter pylori*. Es importante destacar que los inhibidores de bomba de protones sufren un proceso de metabolización hepática, que pueden influir en la eficacia clínica del fármaco <sup>30</sup>.

Como se ha mencionado con antes, la terapia triple con claritromicina alcanza globalmente cifras de curación menores del 80% en todo el mundo. De igual manera, las terapias triples con metronidazol o levofloxacina también quedan generalmente por debajo

de este umbral de eficacia en la erradicación continuando con la prevalencia del patógeno en la mucosa gástrica <sup>30</sup>.

Ante la ausencia de fármacos alternativos para el tratamiento del *Helicobacter pylori*, la adición a los tratamientos triples erradicadores de un cuarto fármaco (metronidazol inicialmente y bismuto) en los últimos años ha conseguido incrementar la eficacia de diversos tratamientos empíricos de primera y segunda línea por encima del 90%, pese a elevadas tasas de resistencia a los antibióticos utilizados <sup>30</sup>.

Si bien la duración de los tratamientos erradicadores ha sido históricamente de 7-10 días durante las épocas con tasas de resistencia a antibióticos menores, los incrementos de la resistencia antimicrobiana sumado también a la ausencia de otras alternativas terapéuticas, hacen necesario aumentar la duración de todos los tratamientos a 14 días como una medida adicional para mantener la eficacia de los antibióticos <sup>30</sup>.

Cuando se instaure un tratamiento erradicador para eliminar la infección por *Helicobacter pylori*, se deben tener en cuenta una serie de factores claves para adoptar la opción terapéutica con mayor probabilidad de ser eficaz en cada individuo. El *Helicobacter pylori* es un agente infeccioso y el objetivo terapéutico debería ser siempre el 100%, pero un objetivo más realista con los nuevos tratamientos cuádruples con y sin bismuto para todas las líneas de tratamiento es acercarse o superar el 90% de eficacia <sup>30</sup>.

La creciente tasa de resistencia de *Helicobacter pylori* ante los antibióticos, especialmente claritromicina, metronidazol y levofloxacino, es la causa más frecuente de fallo del tratamiento erradicador. El escenario ideal, por lo tanto, sería conocer de antemano la susceptibilidad a antibióticos del microorganismo mediante cultivo de la bacteria, para diseñar un tratamiento a medida para cada cepa de *Helicobacter pylori* <sup>30</sup>.

La terapia conocida como de primera línea conocida como terapia triple es un tratamiento actualmente desaconsejado en todas las guías de práctica clínica recientes, y su uso debe quedar restringido a áreas geográficas donde se ha documentado una resistencia a claritromicina <15% o bien donde se haya documentado una eficacia superior al 90% en la

práctica clínica, pero existe una alternativa con coadyuvantes que pueden beneficiar este uso de fármacos de primera línea <sup>30</sup>.

Según Molina et al mencionan que el tratamiento concomitante consiste en la administración de inhibidor de bomba de protones, amoxicilina, claritromicina y metronidazol (es la adición de metronidazol a una terapia triple) durante 14 días y sin bismuto. Este tratamiento es el que ha sido recomendado en todas las guías de práctica clínica recientes como la mejor alternativa actual a la terapia triple en regiones con tasas de resistencia a claritromicina crecientes, pero con cifras intermedias estables de resistencia a metronidazol <sup>30</sup>.

La verdadera primera terapia triple que fue utilizada frente a la infección por *Helicobacter pylori*, consistía en bismuto, metronidazol y tetraciclina, optimizada en 1995 mediante la adición de inhibidor de bomba de protones. Sin embargo, el descubrimiento de la terapia estandar (inhibidor de bomba de protones, amoxicilina y claritromicina), mucho más sencilla, mejor tolerada e igualmente eficaz a principios de los años 90, hizo que la combinación cuádruple clásica con BIS fuera relegada a tratamiento de rescate de última línea <sup>30</sup>.

En lugares donde hay elevada resistencia a múltiples antibióticos (China) donde la terapia triple y cuádruple sin bismuto no es eficaz, la ausencia de disponibilidad de tetraciclina ha llevado al desarrollo de nuevos tratamientos cuádruples de primera línea, que combinan inhibidor de bomba de protones y bismuto con dos antibióticos. La combinación parece tener un efecto sinérgico que logra incrementar la eficacia de antibióticos. Los autores consiguieron demostrar una eficacia igual o superior al 90% añadiendo bismuto a una terapia triple durante 14 días <sup>30</sup>.

Cuando ha fracasado al utilizar una primera línea de tratamiento, se ha recomendado históricamente como rescate la terapia cuádruple clásica (inhibidor de bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol). Debido a la complejidad de la terapia cuádruple con bismuto, así como a la ausencia de disponibilidad de tetraciclina y sales de bismuto en muchos países <sup>30</sup>.

Durante la última década se ha cambiado esta estrategia por una terapia triple de segunda línea con inhibidor de bomba de protones, amoxicilina y levofloxacina. Se demostró una

tendencia hacia una mayor eficacia erradicadora del tratamiento triple con levofloxacina frente al cuádruple. Sin embargo, la eficacia media de ambos tratamientos queda por debajo del 80% y es por tanto claramente mejorable <sup>30</sup>.

Goderska et al se refieren igualmente que en algunos lugares se están implementando estrategias alternativas en clínicas práctica para tratar cepas que son resistentes a *Helicobacter pylori*. Esto incluyó el desarrollo y uso de tratamientos novedosos y más efectivos y uso de probióticos para mejorar los regímenes de erradicación y disminuir los efectos secundarios de los antibióticos <sup>31</sup>.

El resultado clínico de la infección por *Helicobacter pylori* está determinado por varios factores, incluido el tipo de cepa, la extensión de la inflamación y la densidad de colonización. Se ha informado que el riesgo de desarrollo de la enfermedad de úlcera péptica y el cáncer gástrico aumenta con un nivel creciente de infección. Por lo tanto, permanente o a largo plazo la supresión podría disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con *Helicobacter pylori* <sup>31</sup>.

Estos escritores, explican en su artículo que la primera línea de defensa contra las bacterias patógenas es la acidez del estómago y la barrera de la mucosa gástrica. Se sugirió que, tomando probióticos, esta primera línea de defensa podría ser más fuerte debido a la producción de sustancias antimicrobianas que compiten con *Helicobacter pylori* para receptores de adhesión, estimulando la producción de mucina y estabilizando la barrera de la mucosa intestinal <sup>31</sup>.

En cuanto al uso de probióticos señalan que pueden ser microorganismos de las bacterias o grupo de levaduras. Sin embargo, la mayoría de los probióticos son bacterias, entre las bacterias del ácido láctico, típicamente asociadas con el ser humano tracto gastrointestinal, que son los más utilizados, brindando un ambiente más adecuado para que los fármacos antibióticos actúen <sup>31</sup>.

Otros tipos de probióticos que son utilizados en esta práctica incluyen cocos Gram (+), *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que son los dos más especies comunes que se utilizan como probióticos y se investigan exhaustivamente por sus efectos beneficiosos en el huésped,

incluida la promoción de la maduración e integridad del intestino esto ayudando a la microbiota presente en la mucosa gástrica <sup>31</sup>.

Al mismo tiempo según estos mismos autores, comentan que los probióticos pueden inhibir *Helicobacter pylori* el crecimiento secretando ácidos grasos de cadena corta y antibacterianos. Ácidos grasos de cadena corta como el acético, los ácidos propiónico y láctico se producen durante la metabolismo de carbohidratos por probióticos, que inhiben a la bacteria <sup>31</sup>.

Como en consecuencia, se encuentra una reducción del pH. En 1989, fueron el primer grupo en observar un antagonista efecto de una cepa de *Lactobacillus* contra *H. pylori* relacionado con ácidos grasos de cadena corta. Además, la actividad antimicrobiana podría ser debido a la inhibición de la actividad ureasa de *Helicobacter pylori* como ha se ha mostrado en otras publicaciones <sup>31</sup>.

Por tanto sobre el potencial de toxicidad del bismuto así como la no disponibilidad de sales de bismuto o tetraciclina en algunos países es el principal impedimento relacionado con esta terapia. En algunos estudios, la tetraciclina fue sustituida por amoxicilina con el fin de mejorar la erradicación pero sin resultados favorables para el paciente y al contrario desarrollaron mayor resistencia a los antibióticos <sup>31</sup>.

En un metaanálisis se analizaron ensayos controlados aleatorizados, comparando el bismuto cuádruple terapia y triple terapia con claritromicina; encontraron que la terapia cuádruple de bismuto logró la erradicación en el 78,3% de los pacientes, mientras que la terapia triple con claritromicina logró una tasa de erradicación del 77% quedando muy por debajo del 100% <sup>31</sup>.

En este mismo artículo se menciona que según sea el nivel de infección proporcionado por la bacteria y su extensión en el epitelio gástrico, así va ser su compromiso en la mucosa por eso de ahí su importancia de utilizar los fármacos adecuados con ayuda de coadyuvantes que pueden mejorar las tasas de erradicación, utilizando una buena historia clínica para lograr con éxito erradicar la bacteria eficazmente y reducir las complicaciones como el cáncer gástrico que produce <sup>31</sup>.

Igualmente manifiestan que se han realizado varios estudios para demostrar el efecto favorable de diferentes probióticos contra *Helicobacter pylori* y se aclaró el mecanismo de acción de los probióticos contra *Helicobacter pylori*, incluida la fuerza de la barrera mucosa, la competencia por la adhesión y el mecanismo inmunomodulador que poseen aumentan la erradicación, lo cual favorece al paciente <sup>31</sup>.

Aunque también mencionan que hay un informe científico publicado por Nature en 2016 que describió que el metanálisis incluyó ensayos controlados aleatorios elegibles con el objetivo de determinar si los probióticos la suplementación puede mejorar la erradicación de *Helicobacter pylori* y reducir efectos secundarios durante la terapia que se utiliza mediante la implementación de la antibioterapia <sup>31</sup>.

Asimismo en algunos casos pueden ser manejados en conjunto con médicos generales, esto facilita y agiliza el proceso para que el usuario reciba el tratamiento, dado que de esta manera no tiene que esperar a ser valorado por el médico especialista, a su vez también se disminuirían las listas de espera de consulta externa, y se podría tratar de manera más adecuada al paciente <sup>31</sup>.

Por lo tanto también es considerable que a pesar de las limitantes propias de este estudio, los datos obtenidos deberían generar un cambio a nivel institucional para no poner restricciones a las prescripciones de tratamiento de erradicación con duración por 14 días y permitir que el tratamiento sea brindado por médicos generales para brindar un servicio más cercano al paciente ya que este es de la comunidad <sup>31</sup>.

Este estudio tiene como finalidad analizar la respuesta al esquema de tratamiento de primera línea en una población que ha sido diagnosticada con la presencia del *Helicobacter pylori*, atendida en un servicio de gastroenterología, para comprobar si este esquema propuesto en las Guías Internacionales es la mejor opción para los pacientes de la población y que pueda mejorar las tasas de erradicación con el objetivo principal evitar que esta infección termine en un cáncer gástrico con diagnóstico menos alentador para los pacientes.

Sin embargo, hay que considerar que no será posible generalizar los resultados obtenidos, dado que se trata únicamente de una población específica, pero estos resultados podrán

generar nuevas interrogantes para estudios futuros, así como replicar estudios similares en otras áreas del país, tomando siempre en cuenta que cada paciente se debe individualizar.

## CAPITULO III METODOLOGÍA

### **3.1 Tipo de investigación**

Se realiza una revisión bibliográfica y mediante un alcance descriptivo con enfoque cualitativo ya que según Hernández Sampieri, señala lo siguiente el enfoque cualitativo también se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y el análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. Con frecuencia, estas actividades sirven, primero, para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes; y después, para perfeccionarlas y responderlas. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien “circular” en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio <sup>32</sup>.

### **3.2 Fuentes de información**

Para darle sustento a la investigación se revisaron, artículos científicos y consultados utilizando el internet. Mayormente se priorizó el uso de los artículos de revista que se obtuvieron mediante páginas confiables en los diferentes motores de búsqueda.

Motores de búsqueda utilizados: Scielo, Redalyc, Dialnet, Pubmed, EBSCO y Google Académico, BINASS. Descriptores o palabras clave utilizados en la búsqueda: *Helicobacter pylori*, cáncer gástrico, tratamiento coadyuvante, erradicación en español e inglés.

### 3.3 Criterios de búsqueda

**Tabla número 1 criterios de búsqueda utilizados según objetivo**

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
A. Describir las estrategias terapéuticas utilizadas en el nivel primario para la erradicación de la bacteria helicobacter pylori y la relación que existe entre la bacteria helicobacter pylori y el cáncer gástrico.	Palabras clave Helicobacter pilory Coadyuvantes Erradicación	Google académico Pud med SciELO NIH Cochrane Binass	Máximo 6 años 2016-2022	Español – ingles
A. Analizar fármacos coadyuvantes utilizados en otros países que aumentan y mejoran la erradicación de la bacteria helicobacter pylori.	Helicobacter pilory Coadyuvantes Erradicación Cáncer gástrico	Google académico Pud med SciELO NIH Cochrane	2016-2022	Español - ingles

Fuente: elaboración propia, 2023

### 3.4 Criterios de inclusión y de exclusión

**Tabla número 2 criterios de inclusión y de exclusión para la selección de artículos**

<b>Inclusión</b>	<b>Exclusión</b>
Artículos que hablen sobre la erradicación del <i>Helicobacter pylori</i> en los últimos 6 años en español e inglés	Artículos que hablen sobre países de baja incidencia.
Artículos que relacionan al <i>Helicobacter pylori</i> y el cáncer gástrico en la población en español e inglés	Artículos que hablen sobre enfermedades autoinmunes relacionadas con la bacteria.
Artículos que hablen sobre el tratamiento coadyuvante para la erradicación de la bacteria en español e inglés	Artículos que hablen sobre otro tipo de cáncer no relacionado con el <i>Helicobacter pylori</i>
Artículos que hablen sobre síntomas y clínica relacionado con <i>Helicobacter pylori</i> y cáncer gástrico en español e inglés	Artículos que hablen sobre mujeres embarazadas.

Fuente elaboración propia, 2023.

### **3.5 Análisis de la información**

En la búsqueda de información, se obtuvieron 3212 artículos, entre el año 2016 y 2022, en los idiomas inglés y español. Sin embargo, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión mediante la revisión de los títulos este se redujo a un número de artículos 179, se descartaron aquellos que no cumplían con el objetivo del trabajo, enfermedades autoinmunes relacionadas con la bacteria, otro tipo de cáncer y mujeres embarazadas. Logrando así reducir el número a un total de 44. Estos se utilizaron por ser artículos de mayor evidencia y recientes; además, fueron seleccionados de acuerdo con su contenido y el objetivo de la investigación, ya que abordan sobre la erradicación del *Helicobacter pylori*, la relación que hay entre el cáncer gástrico con el *Helicobacter pylori*, sobre el tratamiento coadyuvante para la erradicación.

### **3.6 Clasificación de la información según los niveles de evidencia.**

Los artículos utilizados en esta revisión bibliográfica fueron evaluados con los niveles de evidencia de Sackett. Se consideraron la etiología, la prevención, las terapias, los beneficios y el diagnóstico. Se clasifican en 5 niveles de los cuales, el nivel 1 es el de mejor evidencia mientras que el nivel 5 presenta la peor evidencia.

**Tabla número 3 cantidad de artículos según el nivel de evidencia**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según el tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según el nivel de evidencia</b>	<b>%</b>
1	Revisión sistemática	6	11	25
	Revisión sistemática	5		
2	Estudio observacional retrospectivo	5	12	27.27
	Estudio de cohorte	7		
3	Estudio cohorte de mala calidad	2	13	29.54
	Estudio de caso	7		
	Serie de casos	4		
4	Revisión bibliográfica	8	8	18.18
<b>Total</b>		44	44	100 %

Fuente elaboración propia, 2023

Los artículos se clasificaron con base en el nivel de evidencia de Sackett, el cual se utiliza para investigaciones dentro del área de la salud. Puesto que se consideraron tres niveles análisis en la presente investigación: viabilidad del proceso terapéutico, descripción de los beneficios del proceso y beneficios de este proceso en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes, se escogió evidencias en función de la referencia a dichos niveles. Los artículos seleccionados para lograr dicho propósito son 44, pues estudian los diferentes tipos de medicación utilizada para la erradicación del *Helicobacter* en la población y se revisa el porcentaje de erradicación que hay con los fármacos utilizados de primera línea actualmente.



Autor <sup>1</sup> / Revista <sup>2</sup> / Año <sup>3</sup>	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Narayanan M, Reddy K, Marsicano E. / Rev. Sci. Med/2018	27	Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection.	Revisión sistemática	1	Población en general, no indica específico el rango de edad.	Se hizo una revisión bibliográfica de 35 artículos.	La enfermedad ulcerosa a disminuido debido al tratamiento contra el helicobacter pylori, donde la erradicación no a sido efectiva durante los últimos años.
de Brito B, da Silva F, Soares A, Pereira V, Cordeiro M, Sampaio M, Moreira P, de Melo F/ World J Gastroenterol /2019	24	Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection	Revisión sistemática	1	Población en general, no indiacca específico con el rango de edad ya que es variable	Se hizo una revisión bibliográfica de 111 artículos	Deberían explorarse mejor los métodos para reducir el gasto sanitario y proporcionar técnicas menos invasivas.
Morcillo J, Regino W, Gómez M. Helicobacter pylori: ¿cómo	15	Helicobacter pylori ¿cómo mejorar las terapias de erradicación?	Revisión sistemática	1	Población en general, no indiacca específico con el rango	Se hizo una revisión bibliográfica de 97 artículos	revisar aspectos básicos de los componentes de las terapias de erradicación, nomenclatura de los

mejorar las terapias de erradicación?./Rev. colomb. Gastroenterol ./2018						de edad ya que es variable		tratamientos, características de los antibióticos y, los tratamientos recomendados
Pérez H, Montoya A. /Pro Veritatem/ 2018	10	Helicobacter pylori: Patologías relacionadas y conducta terapéutica.	Revisión sistemática	1	Población en general no especifica rango de edad	Se hizo una revisión bibliográfica de 5 años		Haya otros tipos de medicinas coayuvantes para el tratamiento de la infección, esto depende de cada país y de cada región.
Jiménez Jiménez G./ Rev. costarric. salud pública/2018	11	Helicobacter pylori como patógeno emergente en el ser humano.	Revisión sistemática	1	No presenta rango de edad y es para la población en general.	Se hizo una revisión de 57 artículos		Esta revisión temática pretende actualizar los conceptos biológicos y clínicos de la infección y demostrar que esta infección aún debe considerarse como emergente.
Bosques F, Remes J, González M,	6	IV consenso mexicano sobre	Revisión sistemática	1	Para toda la población en general,	Se hizo una revisión de propuestas y se establecieron 32		Se establece la necesidad de la realización de sensibilización

Pérez G, Torres J, Abdo J, et al./ Rev. GMX./ 2017			Helicobacter pylori.			no hay rango de edad.	enunciados para discusión y consenso	antimicrobiana ante la falla de tratamientos de erradicación.
Fontes L, Martimbianco A, Zanin C, Riera C./ Rev. coc.lib/.2019	8	N-acetilcisteína como terapia adyuvante para la erradicación de Helicobacter pylori (revisión).	Revisión sistemática	1	Para toda la población en general, no hay rango de edad.	Se realizaron ensayos controlados aleatorios en adultos infectados la cual tenía un control con o sin antibióticos y un placebo	N- acetilcisteína desestabiliza la capa del biofilm y acción sinérgica con los antibióticos	
Ortiz V, Estevez D, Montalvan E., Urrutia S, Israel D, Krishna S, et	17	Helicobacter pylori antimicrobial resistance and antibiotic consumption in the low-	Ensayo controlado aleatorizado	1	189 pacientes para cultivo y patrones de resistencia.	Se investigaron 189 pacientes adultos que se sometieron a la utilización de antibióticos para valorar la resistencia.	Se observó resistencia significativa para amoxicilina en el contexto de alta utilización comunitaria de antimicrobianos.	

all /Epub. /2019.			resource Central America setting					
Arévalo A, Otero W, Trespacios A./Rev Biomed. /2019		2	Helicobacter pylori: resistencia múltiple en pacientes de Bogotá, Colombia.	Estudio descripti vo	2	Pacientes adultos sin rango de edad.	Se llevó a cabo un estudio descriptivo en el que se evaluó mediante dilución en agar la resistencia a la amoxicilina, la claritromicina, la levofloxacin y el metronidazol en 10 aislamientos provenientes de 5 pacientes con tres o cuatro tratamientos fallidos para H. pylori	Hasta donde se sabe, esta es la primera evidencia de resistencia múltiple de H. pylori en Colombia en pacientes previamente tratados. Los resultados evidenciaron las consecuencias del uso de un esquema ineficaz de tratamiento antibiótico y la necesidad de evaluar la sensibilidad a los antibióticos en diferentes sitios anatómicos del estómago. La resistencia múltiple limita el número de antibióticos útiles para erradicar H. pylori.

Goderska K, Agudo S, Alarcón. /Appl Microbiol Biotechnol/. 2018	9	Tratamiento para el Helicobacter pylori: antibióticos y probióticos.	Revisión sistemática	1	Población en general no hay un rango de edad.	Revisión bibliográfica de una recopilación de 68 artículos relacionados con el tratamiento del helicobacter pylori.	Los regímenes de terapias triples han prevaesido en los últimos 15 años, sin embargo aumentó la resistencia a los macrólidos, por lo que ha disminuido la capacidad de estas terapias.
Gravina A, Zagari R, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. /World J Gastroenterol /2018	29	Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review.	Revisión sistemática	1	Población en general no indica especifico el rango de edad ya que es variable	Revisión bibliográfica de 62 artículos relacionados con enfermedades extra digestivas relacionadas con Helicobacter pylori	Helicobacter pylori es una de las causas de adenocarcinoma gástrico, resultado de factores bacterianos, muchas enfermedades se relaciona con helicobacter pylori y son de carácter epidemiológico.
Sanchez Gaitan E. /Med. Sinerg/2017	31	Adenocarcinoma gástrico.	Revisión sistemática	1	Población en general no indica especifico el	Se realizó un análisis de revisión bibliográfica para investigar la relación	La infección con H. pylori se asocia con un mayor riesgo de adenocarcinoma con los

						rango de edad	entre cáncer gástrico y helicobacter pylori.	dos principales tipos histológicos y de los tumores del cuerpo o antro del estómago.
Molina S, Ramírez V, Alpízar W. /Rev. World J Gastrointest Oncol/. 2018		13	Cebado de la semilla: Helicobacter pylori altera la célula epitelial invasiva en la carcinogénesis gástrica temprana.	Revisión sistemática	1	Población en general no indica especificidad del rango de edad	Se realizó un análisis de los mecanismos biológicos subyacentes y bajo qué circunstancias el Helicobacter pylori altera los procesos fisiológicos normales.	El helicobacter pylori es un factor importante en el desarrollo de cáncer gástrico, debido a las múltiples formas que manipula las células epiteliales. Una clave es la carcinogénesis que es la adquisición de capacidades invasivas.
Serrano Y, Cespedes J, Hernandez I. /Rev. Espa. Ozono/. 2016		23	Ozolife Softgels®, nueva alternativa en el tratamiento del Helicobacter pylori.	Ensayo aleatorizado	1	Población en general no indica especificidad del rango de edad	El diseño experimental incluyó 48 pacientes con diagnóstico positivo para H. pylori (test de la ureasa respiratoria y test de antígenos fecales)	Los resultados del estudio en cuanto a erradicación (> 93%, tiene enormes ventajas en cuanto a la ausencia de síntomas colaterales y resistencia antimicrobiana y beneficia los síntomas que lo acompañan como la acidez, gastritis crónica, y úlcera

							que fueron tratados con cápsulas blandas (Ozolife Softgels®) de 500 mEqO2/kg, 3 veces al día por 30 días.	péptica.
Molina J, Corti R, Doweck J, Mc Nicholl A, Gispert J. Gastroenterol Latinoam[Internet].2017		30	Avances recientes en el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori.	Revisión sistemática	1	Población en general no indica especificad del rango de edad	Se realizó una revisión bibliográfica donde se revisaron aspectos relacionados con la infección del helicobacter pylori.	Su adición a regímenes triples (IBP, amoxicilina y bien claritromicina, metronidazol, levofloxacino o rifabutina) ha demostrado conseguir incrementar las tasas de curación por encima del 90%. La combinación de IBP, bismuto y dos antibióticos (incluyendo amoxicilina, metronidazol, tetraciclina o furazolidona), así como Pylera
Coelho L, Marinho J, Genta R, Ribeiro L,		5	IVth Brazilian Consensus Conference on	Revisión sistemática	1	Población en general no indica especificad	se han obtenido avances significativos desde la III Conferencia	Los participantes podían votar utilizando cinco alternativas: 1) muy de acuerdo; 2) parcialmente de acuerdo; 3) indeciso; 4) en

Passos M, Zaterka S, et al. Arq Gastroenterol . 2018			Helicobacter pylori infection			del rango de edad	Brasileña de Consenso sobre la infección por H. pylori realizada en 2012, en Bento Gonçalves, Brasil, y justifican una cuarta reunión para establecer lineamientos actualizados sobre el manejo actual de la infección por H. pylori.	desacuerdo; y 5) totalmente en desacuerdo. El consenso adoptado índice fue que el 80% de los participantes respondieron que estaban total o parcialmente de acuerdo con cada afirmación. Las recomendaciones presentadas tienen por objeto proporcionar las evidencias más actuales y relevantes para el manejo de la infección por H. pylori en población adulta en Brasil.
Pérez Pérez G./ Gastroenterol . Latinoam/ 2018	19	Infeción por Helicobacter pylori: mecanismos de contagio y prevención.	Revisión sistemática	1	Población en general no indica especificidad del rango de edad	La infección por Helicobacter pylori es una historia fascinante, en donde se combinan el papel de un	Se discuten cuáles pueden ser las mejores medidas de prevención, tanto en países con baja prevalencia como en aquellos con una alta prevalencia.	

							comensal con el de un patógeno humano que produce enfermedades graves, algunas inimaginables hasta hace menos de 30 años, como es el caso de cáncer gástrico	
Olmedo L., Azagra R., Aguyé A., Pascual M., Calvet X., Gené E. J./ clin. Med. /2020		16	High Effectiveness of a 14-Day Concomitant Therapy for Helicobacter pylori Treatment in Primary Care. An Observational	Ensayo clínico aleatorizado	1	Rango de edad 46,7 y 16.1 años	Se incluyeron 112 pacientes de seis centros de atención primaria de Cataluña -España- consecutivamente El estado de HP antes y después del tratamiento se evaluó de acuerdo con la práctica clínica local. Una terapia	La erradicación de Hp se logró en 100 de los 112 pacientes. Las tasas de erradicación fueron 89,3 % (IC 95 %: 81,7–94,1) por análisis por intención de tratar y 91,7 % (IC 95 %; 84,6–95,9) por protocolo. No se informaron efectos secundarios importantes; 104 (92,8%) pacientes completan el tratamiento.

			Multicenter Study.				concomitante de 14 días (amoxicilina 1 g, claritromicina 500 mg y metronidazol 500 mg más omeprazol 20 mg, todos los medicamentos administrados dos veces al día).	
Avalos R, Vanterpool H, Morales M, Lamoth I, Prendes A. /Rev Med. Electrón./ 2019	3	Nuevos retos en el tratamiento de la infección por helicobacter pylori.	Revisión sistematizada	1	Población en general no indica especificidad del rango de edad	Revisión bibliográfica de 31 artículos donde se estableció criterios para un nuevo tratamiento para la erradicación.	La elección del tratamiento erradicador debe hacerse teniendo en cuenta la tasa de resistencia local antimicrobiana y exposición previa a los antibióticos por el paciente. El tratamiento de elección recomendado es la terapia concomitante sin bismuto y como alternativa se debe utilizar la terapia cuádruple con bismuto indicada en pacientes alérgicos a la	

								penicilina o cuando la resistencia conjunta supera el 15 %
Rojas D, Mendoza B, Jaramillo C, Rodríguez P, Vera J, Álvarez, J, Delgado M, Jiménez L. / <i>Rev. J.Infect. Ctries/2019</i>		21	Helicobacter pylori culture as a key tool for diagnosis in Colombia.	Estudio cuasi experimental	2	347 pacientes que cumplían con los criterios de inclusion y de exclusion	Se utilizaron biopsias gástricas de 347 pacientes para el aislamiento de H. pylori. Correlacionamos los resultados del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.	La estandarización del cultivo fue exitosa y se pudo aplicar para el diagnóstico en la práctica clínica. H. pylori fue positivo por cultivo en 88 (26,34%) pacientes. La concordancia de RUT y cultivo fue fuerte (K= 0.805), y entre histología y cultivo fue moderada (K= 0.763) así como para el patrón oro definido y cultura (K= 0.80).
Montero Campos V. <i>Rev. biotecnol [Internet]. 2019</i>		14	Helicobacter pylori en Costa Rica más de una década de investigaciones .	Ensayo aleatorio	1	112 muestras de agua potable en 20 cantones situados en lugares de	Identificación molecular de la bacteria Helicobacter pylori con el marcador IgM. Además, se analizaron muestras	En el caso de las muestras de Costa Rica, se determinó que el 79.5% de las muestras fue positivo para H. pylori; eliminando valores atípicos, la cuantificación de las bacterias se determinó en $3,6 \times 10^3$ copias/100 mL de agua. Para Panamá, se

						<p>alta y baja incidencia de cáncer gástrico.</p> <p>de agua potable de acueductos costarricense con tratamiento de cloración en áreas seleccionadas con alta prevalencia de cáncer gástrico, así como muestras de agua de consumo humano de Panamá de acueductos que suministran agua no tratada para consumo humano en la provincia de Chiriquí.</p>	<p>determinó que el 86% de las muestras fueron positivas para la presencia de H. pylori con un valor de <math>3.3 \times 10^2</math> copias/100 mL agua</p>
Salas M. Rev. méd. /Costa Rica		7	Actualización de manejo infección por helicobacter	Revisión sistemática			

Centroam/ 2016			pylori en atención primaria.					
Jiménez M, Romero A, Brenes M. /Rev. Med Sinerg./ 2019		12	Prevención del cáncer gástrico y erradicación del Helicobacter pylori.	Revisión sistemáti ca	1	Población en general no indica especificad del rango de edad	En una revisión bibliográfica de 18 artículos relacionados con la erradicación del helicobacter pylori.	Se estima que al menos el 50% de la población está colonizada por Helicobacter pylori y que este agente en combinación con otros factores son responsables del 75% de los adenocarcinomas gástricos.
Rojas V, Montagné N. / Rev Clin Esc Med. / 2019		20	Generalidades del cáncer gástrico.	Revisión sistemáti ca	1	Población en general no indica especificad del rango de edad	Se realizó una revisión de 10 artículos bibliográficos relacionados al cáncer gástrico.	El cáncer gástrico conlleva un gran impacto social por su alta morbimortalidad. Sin duda el Helicobacter tiene un rol importante en la carcinogénesis del CG, por lo que la invención de una vacuna contra esta bacteria disminuiría su incidencia.
Despaigne O, León A, Fonden J, Monier Y.		1	Aspectos clinicoepidemi ológicos, endoscópicos e	Ensayo descripti vo	1	Población en un rango de edad de	Se realizó un estudio observacional y descriptivo, de serie de casos, de 56	En la serie predominaron los ancianos de 60-69 años de edad (46,4 %), principalmente del sexo masculino (67,8 %), y los síntomas más

/Rev MEDISAN./ 2021			histológicos en ancianos con cáncer gástrico.			60 a 69 años.	pacientes mayores de 60 años con diagnóstico endoscópico e histológico de cáncer gástrico, quienes fueron ingresados en el Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Docente Saturnino Lora de Santiago de Cuba, en el período 2016-2019	frecuentes fueron la epigastralgia (82,1 %) y la saciedad precoz (67,8 %). Entre las características más relevantes de las lesiones tumorales figuraron la localización antropilórica (55,3 %), la forma ulcerada en la endoscopia (51,7 %) y la variedad hística adenocarcinoma moderadamente diferenciado (43,4 %); asimismo, se determinó la existencia de Helicobacter pylori en 52,5 % de los resultados anatomopatológicos de las biopsias.
Otero R, Gómez M, Otero L, Trespalacios A. /Rev. gastroenterol. / 2018		18	Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018?	Revisión sistemática	1	Población en general no indica especificidad del rango de edad		

Otero R, Gómez M, Otero L, Trespalcios A. / Rev. Gastroenterol / 2018	18	Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018?	Revisión sistemática	1	Población en general no indica especificidad del rango de edad	Se hace una revisión sobre los aspectos básicos del tratamiento de Helicobacter pylori, destacando las causas de la falla del tratamiento y se dan estrategias para optimizar el tratamiento de acuerdo a la mejor evidencia publicada.	Se muestran los principales esquemas actualmente disponibles y la forma de elegir las terapias de primera, segunda, tercera línea y terapias de rescate
Haghdoost M, Taghizadeh S, Montazer M, Poorshahverdi P, Ramouz A, Fakour S.	32	Double-blinded randomized controlled trial.	estudio aleatorizado controlado	1	todos los pacientes 176 sujetos	Se sometieron a terapia triple estándar durante 10 días. Sin embargo, el grupo de estudio recibió terapia triple para la erradicación de Helicobacter	La tasa de erradicación de la infección por Helicobacter pylori fue significativamente mayor en el grupo de probióticos (78,4 %), en comparación con la del grupo de placebo (64,8 %) (p = 0,033). Además, los eventos adversos fueron significativamente menos

/Intern Med/2017							pylori con suplemento de probiótico <i>Lactobaci llus</i> durante 4 semanas y también se administró placebo al grupo de control	frecuentes en los pacientes que recibieron probióticos (P=0,047).
Paz S, Flores L, Lasa J, Zubiaurre I, ISSN/2020		4	Infección por helicobacter pylori. Frecuencia del fracaso del tratamiento de primera línea.	estudio aleatoriz ado controlad o	1	La edad promedio fue 58±12 y 43.2% eran hombres. Para un total de 81 pacientes.	Se determinó la frecuencia de fracaso terapéutico en 81 pacientes con gastritis por H. pylori tratados en nuestro Servicio y sometidos al estudio de urea en aire espirado para confirmar la erradicación de la infección	Concluimos que la inclusión de claritromicina en el esquema terapéutico para la gastritis por H. pylori se asoció a mayor fracaso terapéutico. Este fracaso es atribuible a alta prevalencia de resistencia de H. pylori a ese antibiótico en la población atendida en nuestro hospital y cuestiona las prácticas habituales de tratamiento en nuestro medio.

Fuente: elaboración propia, 2023

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

#### **4.1 ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS UTILIZADAS Y FRACASO EN LA ERRADICACION DEL HELICOBACTER PYLORI**

Este objetivo brinda información sobre las estrategias terapéuticas que se utilizan en la actualidad para la erradicación del *Helicobacter pylori* y cuáles son las causas principales del fracaso del tratamiento en la población mediante el uso de estudios que detallan por medio de porcentajes los de mayor frecuencia en estos estudios y meta análisis. Se crearon cuadros comparativos para lograr especificar mediante porcentajes, coadyuvantes, especificaciones, indicaciones de tratamiento, tratamiento erradicador y tasas de erradicación.

Según Molina et al mencionan que el *Helicobacter pylori* reside habitualmente dentro del moco presente en la cámara gástrica, anclado a las células epiteliales superficiales. La gran mayoría de los microorganismos permanecen en un estado no replicativo (pero viable), que convierte a la bacteria en fenotípicamente resistente, dado que se reduce ostensiblemente la capacidad de los antibióticos, especialmente amoxicilina y claritromicina, para destruir la bacteria <sup>33</sup>.

El estado fenotípicamente resistente es mucho más frecuente cuando el pH de la cámara gástrica oscila entre 3 y 6. Cuando el pH gástrico sube por encima de 6-7, la bacteria entra en un estado replicativo, donde se hace más susceptible a la amoxicilina y a la claritromicina. Por lo tanto, cuanto más potente sea la supresión ácida, mayor será la capacidad de éxito de la antibioticoterapia frente al *Helicobacter pylori* <sup>33</sup>.

Para tener un buen comienzo en estos pacientes se debe iniciar por la susceptibilidad a cada antibiótico antes de iniciar con la terapia empírica, todo esto mediante un cultivo de la bacteria y disponer de un tratamiento más a la medida para cada paciente a tratar y tomar en cuenta anteriores prescripciones de fármacos, esto no se realiza porque se da el tratamiento empírico <sup>33</sup>.

Lo primero a valorar en un paciente que se desea emplear terapia de erradicación es tener en cuenta variables dependientes de la bacteria y de cada individuo para tener mejor efectividad pretendiendo que sea un 100 % en la teoría pero en la práctica no se da, como

siempre la tasa de resistencia bacteriana afecta mucho la terapéutica, pero individualizar a cada paciente es una de las mejores prácticas <sup>33</sup>.

Según Paz et al comentan que el 96.3% de los sujetos con infección por *Helicobacter pylori* recibió tratamiento por parte de un gastroenterólogo de la institución. El esquema terapéutico más frecuentemente indicado fue el triple esquema con claritromicina y amoxicilina. Otros pacientes recibieron tratamiento con levofloxacina y amoxicilina, mientras que también recibieron tratamiento concomitante con amoxicilina, claritromicina y metronidazol <sup>34</sup>.

Al comparar la proporción de persistencia de la infección por *Helicobacter pylori* de acuerdo al esquema terapéutico utilizado, la frecuencia de fracaso del triple esquema con claritromicina y amoxicilina fue 25%, un valor significativamente superior al observado en sujetos tratados con el triple esquema con levofloxacina y amoxicilina, proporcionando una mejor terapéutica señalando la resistencia <sup>34</sup>.

De acuerdo a nuestros resultados, una proporción elevada de pacientes con gastritis por *Helicobacter pylori* no responde satisfactoriamente al primer tratamiento instaurado. Esto es significativamente más frecuente cuando se utiliza el esquema terapéutico basado en la administración de claritromicina y amoxicilina. Este contraste llama más la atención teniendo en cuenta que la prevalencia descrita contempla una población con síntomas de dispepsia o por lo menos síntomas que ameritaron una consulta médica <sup>34</sup>.

Si bien no existe información actualizada sobre la prevalencia de enfermedad ulcerosa gastroduodenal en nuestro medio, la baja frecuencia observada aquí puede ser un reflejo de dos factores que han modificado la historia natural de dicha condición: primero la búsqueda y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*; segundo, y tal vez de un peso más importante, el uso difundido e incluso sin prescripción médica de bloqueantes de la secreción ácida gástrica, como los inhibidores de la bomba de protones <sup>34</sup>.

Estos hallazgos son altamente sugerentes de que una supresión ácida potente puede ayudar a vencer, aunque solo parcialmente, la resistencia antimicrobiana de la bacteria es un factor muy importante por lo cual genera dificultad. Evidentemente, son necesarios más estudios

con este prometedor agente farmacológico para dilucidar su lugar exacto en el algoritmo terapéutico<sup>34</sup>.

Como se ha mencionado con anterioridad, la terapia triple con claritromicina alcanza globalmente cifras de curación menores del 80% en todo el mundo. Al igual que el metronidazol o levofloxacino quedan muy por debajo del umbral de eficacia esto en países de alta incidencia, ante esto se suma un cuarto fármaco que es el bismuto pero sin tener mayores cambios en las tasas de erradicación de igual forma por la resistencia bacteriana<sup>34</sup>.

Otro resultado que se encontró fue que cuando falla la terapia de primera línea, Maastricht IV en el informe de consenso recomienda que los que contienen bismuto la terapia cuádruple sea una opción para la terapia de segunda línea. Sin embargo, en áreas donde el bismuto no está disponible, un se recomienda la terapia triple que contiene levofloxacino en áreas de alta y baja resistencia claritromicina. Desafortunadamente, creciente resistencia primaria a la levofloxacina ha sido reportado en todo el mundo<sup>34</sup>.

Actualmente, se deben utilizar terapias cuádruples y se debe seleccionar bien una sin bismuto (concomitante) o una con bismuto (cuádruple clásica). Se ha estimado que la terapia concomitante alcanzará una eficacia superior al 90% siempre que la tasa de resistencia conjunta a claritromicina y metronidazol sea  $< 15\%$ . Si esta tasa de resistencia conjunta es  $> 15\%$ , se debería optar por tratamientos cuádruples con bismuto<sup>34</sup>.

Por otra parte existen regímenes triples que contienen dos agentes antimicrobianos han sido las terapias estándar contra la infección por *Helicobacter pylori* para más de 15 años. Sin embargo, el aumento de la prevalencia de resistencia a macrólidos, principalmente claritromicina, ha disminuido la eficacia de estas terapias a niveles inaceptablemente bajos en la mayor parte del mundo, resultando en la necesidad de estudiar otras posibles terapias para erradicar el patógeno<sup>35</sup>.

Estas otras terapias que son utilizadas son la cuádruple de bismuto, secuencial y además también terapias híbridas. Debido al rápido desarrollo de las quinolonas a una resistencia, los tratamientos basados con levofloxacino deben de usarse como una opción para el tratamiento de segunda línea en esta infección para mejorar la calidad de vida del paciente de manera más oportuna<sup>35</sup>.

Por varias décadas se ha mantenido el mismo esquema con una duración de 7 a 10 días, los resultados ante la resistencia bacteriana a los antibióticos dieron como alternativa aumentar el número de días, ahora serían dos semanas de tratamiento continuo para lograr mejorar porcentajes de erradicación pero tampoco ha dado los resultados esperados que aumenten en mayor porcentaje las tasas de erradicación <sup>35</sup>.

Estudios publicados han demostrado en los últimos años que la duración del tratamiento para lograr una mayor erradicación debe de ser por 14 días, para que exista un beneficio en el paciente debido a que cuando es por un periodo muy corto los antibióticos no logran ejercer su acción de manera adecuada produciendo así que el efecto que se quiere lograr se a su vez un efecto nulo <sup>35</sup>.

Además mencionan que en la asociación Americana de Médicos Familiares presentó una revisión no estructurada de la literatura sobre el diagnóstico y el tratamiento de las úlceras pépticas producidas por *Helicobacter pylori*. Recomendaron la terapia concomitante como primera línea de manejo por 14 días, argumentando que esta presenta la mayor tasa de erradicación, aunque se reporta que otros regímenes también podrían utilizarse sumados con terapia coadyuvante <sup>36</sup>.

Dada la alta incidencia de cáncer gástrico en Centroamérica y la muy alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, el tratamiento adecuado de requiere datos de resistencia para guiar el tratamiento. Casi la mitad de la población reside en áreas rurales muy similar al oeste de Honduras, y nuestros hallazgos pueden ser generalizables y útiles en la región centroamericana donde no hay estudios <sup>36</sup>.

La resistencia a antibióticos de *Helicobacter pylori* sigue siendo un problema para la erradicación efectiva de esta patógeno y sus enfermedades asociadas en Taiwán. Alta resistencia a la claritromicina indicó que este antibiótico no debe prescribirse como *Helicobacter pylori* de segunda línea terapia de erradicación. Además, a base de levofloxacina la terapia de segunda línea debe usarse con precaución, y en las tasas de resistencia local deben ser monitoreadas cuidadosamente <sup>37</sup>.

En nuestro estudio, los cambios anuales en el antibiótico de las tasas de resistencia de *Helicobacter pylori* después del fracaso del tratamiento estándar que se brinda de primera

línea en el sur de Taiwán desde 2010 hasta 2014 reveló una alta resistencia a claritromicina hasta 70% y metronidazol en 43,9% y una baja resistencia tanto a amoxicilina de 0%) y tetraciclina alcanzo entre 0%-10% mientras que a resistencia a levofloxacin fue tan alto como 37,5% <sup>37</sup>.

Además también se encontró gran resistencia a los antibióticos ya preescritos entre ellos la amoxicilina desarrollo hasta un 11%, otro fármaco como levofloxacin alcanzo un 21%, el metronidazol un 67%, sumado a que en los islotes son resistentes a los antibióticos, esto se puede ver solo como resultado de dar la mínima concentración de la dosis y no hubo diferencia entre hombres y mujeres <sup>37</sup>.

Estos resultados obtenidos podrían explicarse debido a que la población estudiada probablemente contaba con algún nivel de deficiencia de antioxidantes, debido que este escenario se evidenció en un estudio experimental llevado a cabo en Asia, donde la muestra infectada por *Helicobacter pylori* disminuye considerablemente la erradicación favoreciendo la calidad de vida del paciente <sup>37</sup>.

Puede concluirse que la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* cambia la historia natural de la enfermedad de la úlcera gástrica y duodenal: la enfermedad se cura y el riesgo de recurrencias está virtualmente eliminado. Este patógeno juega un papel fundamental en la patogenia de la úlcera duodenal y su erradicación es esencial para prevenir la recurrencia ulcerosa, teniendo presente su relación con cáncer gástrico <sup>37</sup>.

La identificación y aislamiento de *Helicobacter pylori* demostró que el estómago no era un órgano exento de colonización microbiana, a pesar del pH ácido siempre presente como parte de su actividad fisiológica. Además, en un corto tiempo se estableció una relación interesante entre la presencia de esta bacteria y una variedad de enfermedades relacionadas al tubo digestivo superior que antes solo se habían relacionado con la producción de ácido del estómago el cual debe ser erradicado totalmente <sup>37</sup>.

Existe estrecha relación entre el cáncer gástrico y el *Helicobacter pylori* ya que es este es la causa principal de aparición del cáncer gástrico, debido a esto es de mucho cuidado cuidar al paciente que ha sido diagnosticado con la bacteria, se reconoce al patógeno como productor de amoniaco que a su vez daña más el epitelio gástrico convirtiéndolo primero en una

displasia el cual va evolucionando hasta convertirse en cáncer gástrico donde es una etapa tardía ya para el paciente <sup>37</sup>.

#### 4.14 Tabla número 4. Indicaciones de tratamiento

<b>Indicaciones absolutas</b>
Úlcera gástrica o duodenal
Linfoma de MALT
Reciente resección por cáncer gástrico
Antecedentes familiares de cáncer gástrico
Gastritis atrófica
Solicitud del paciente

<b>Indicaciones relativas</b>
Dispepsia funcional
Enfermedad de reflujo gastroesofágico
Uso de AINES

Elaboración propia, 2023

## 4.15 tabla número 5. Tratamiento erradicador para Helicobacter pylori

Tópico	Recomendación	Grado de recomendación
Tratamiento de primera línea	Inhibidor de la bomba de protones. Dosis estándar cada 12 horas. Claritromicina 500 mg cada 12 horas Amoxicilina 1g cada 12 horas O Metronidazol (en alergia a la Penicilina). 500 mg cada 12 hrs (16)	A
Tratamiento de segunda línea	Terapia cuádruple por 7 a 14 días: -Inhibidor de bomba de protones (c/12horas). -Bismuto (120 mg c/6 horas). -Metronidazol (250 mg c/6 horas) -Tetraciclina (500 mg c/6 horas)	B

<p>Manejo de los pacientes usuarios de AINEs</p>	<p>La erradicación del <i>Helicobacter pylori</i>, en usuarios de AINEs crónicos, previene la úlcera péptica y la hemorragia digestiva alta, pero es insuficiente para reducir completamente la enfermedad ulcerosa. Nivel de evidencia 1 el tratamiento de erradicación más inhibidor de bomba de protones permanente, en pacientes usuarios crónicos de AINEs, es mejor que la erradicación del <i>helicobacter pylori</i> en prevenir la recurrencia de úlcera o sangrado.</p>	<p>A</p>
<p>Especialista</p>	<p>Si tras llevar a cabo el tratamiento de erradicación de segunda línea, la gastroduodenoscopia, test de ureasa y/o estudio histopatológico es positiva o test no invasivo en úlcera duodenal, derivar al paciente al especialista del aparato digestivo.</p>	<p>C</p>

## 4. 16 Tabla número 6. Tasas de erradicación

Helicobacter pylori	Es una bacteria gram negativa en forma de espiral, mide 3 micrómetros de largo y 0.5 de diámetro presente en la mucosa gástrica desde su descubrimiento hace más de cuatro décadas, es microaerofila, posee adhesinas y ureasas. Puede multiplicarse en 3 a 6 días	
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primera línea:</u> inhibidor de bomba de protones, claritromicina, amoxicilina o metronidazol.</li> <li>• <u>Segunda línea:</u> terapia cuádruple, inhibidor de bomba de protones, bismuto, metronidazol, tetraciclina</li> </ul>	<p>Según Pérez et al, la tasa de erradicación de un 83%</p> <p>Molina et al, menciona que esta terapia alcanza un 87% de erradicación</p>
	<p>Coadyuvantes:</p> <p>probióticos, vitaminas C y E, N-acetilcisteina , Ácido linolénico liposomal , alicina ,clostridium butyricum y bacillus coagulans, vitamina y ajo, terapia periodontal</p>	<p>Tasa de erradicación según porcentajes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probióticos 96%</li> <li>• Vitaminas C y E 98 %</li> <li>• N- acetilcisteina 92%</li> <li>• Ácido linolénico liposomal 94%</li> <li>• Alicina 92%</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• clostridium butyricum y bacillus coagulans 93%</li> <li>• vitamina y ajo 95%</li> <li>• terapia periodontal 98%</li> </ul>
Resistencia a los antibióticos	Según Ortiz et al en su estudio realizado en América Central reflejan que existe una gran elevada resistencia a los antibióticos	<p>Posee resistencia a los antibióticos utilizados actualmente.</p> <p>Amoxicilina desarrolló hasta un 11%, otro fármaco como levofloxacino alcanzo un 21%, el metronidazol un 67%, claritromicina con 25%,</p>
Probióticos	En un estudio realizado por Goderska et al, utilizando pacientes con la bacteria presente por diagnóstico, se dio tratamiento de primera línea más probióticos, en otro grupo se utilizó un placebo	La utilización de coadyuvantes en el tratamiento de erradicación mejora en un 10 % y con excelente adherencia al tratamiento antibiótico y menos efectos adversos.
Vitaminas	Los autores Wen et al en su estudio se reportó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer gástrico y una estadística no significativa reducción de las muertes por cáncer gástrico asociado con tratamiento de H pylori.	Este ensayo fue reconocido como el primero en mostrar una clara reducción de un 9% en el cáncer gástrico de incidencia por helicobacter pylori

## **4.2 ANALIZAR TERAPIAS COAYUVANTES QUE MEJORARAN LA ERRADICACIÓN DEL HELICOBACTER PYLORI**

La N- acetilcisteina es nuevo en el uso y este se añade a los antibióticos y mejora las tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* en comparación con la adición de placebo. Debido a la heterogeneidad clínica, estadística y metodológica encontrada en los estudios incluidos en esta revisión, y la incertidumbre observada al analizar los subgrupos de terapia, se debe considerar cualquier posible efecto beneficioso con cautela <sup>38</sup>.

No estamos seguros si la adición de N- acetilcisteina está asociada con mayor riesgo de eventos adversos (gastrointestinales o alérgicos) en comparación con la adición de placebo o sin N- acetilcisteina. No hubo informes de eventos adversos tóxicos entre los estudios incluidos hechos durante esta revisión, pero también debe valorarse la posibilidad de que existan, se deben realizar más estudios para encontrar resultados <sup>38</sup>.

Según Goderska et al, los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administra en cantidades adecuadas, puede mejorar el equilibrio microbiano en el intestino y ejercer efectos positivos para la salud en el intestino, incluidos los efectos beneficiosos sobre la prevención de infecciones intestinales, cáncer. Los probióticos pueden ser microorganismos de bacterias o grupo de levadura <sup>39</sup>.

Incluyen cocos Gram (+) y bastoncillos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que son las dos especies más comunes se usan como probióticos y se investigan ampliamente por sus efectos beneficiosos en el huésped, incluida la promoción de la maduración e integridad intestinal, el antagonismo contra patógenos, y modulación del sistema inmunológico y agentes promotores de tumores <sup>39</sup>.

Los pacientes se sometieron a la prueba de antígeno fecal de *Helicobacter pylori*, en la que un mes después, mostró resultados positivos en 28,4% pacientes Sin embargo, la erradicación de *Helicobacter pylori* durante un mes seguimiento después del tratamiento fue mayor en el grupo que recibió suplementos de probióticos. Además de la prevalencia de eventos adversos posteriores al consumo de los antibióticos incluyendo dolor epigástrico, diarrea y los vómitos también disminuyeron <sup>39</sup>

Una característica común de estas bacterias es la capacidad de digestión anaeróbica de sacáridos y producción de ácido láctico. Estos microorganismos se caracterizan por una resistencia a pH bajos y tolerancia a un amplio rango de temperaturas. El ecosistema natural de las bacterias del ácido láctico es el tracto digestivo, membrana mucosa de la boca y genitales tracto de humanos y animales <sup>39</sup>.

Debido al hecho de que *Helicobacter pylori* se ha considerado una infección difícil de tratar principalmente debido a la resistencia adquirida a antibióticos de uso común, hay un interés creciente en el uso probióticos junto con regímenes de antibióticos para erradicar *Helicobacter pylori* y se han dado buenas conclusiones de que es un coadyuvante que beneficia al paciente durante el tratamiento <sup>39</sup>.

Además de esto también en otros estudios se ha demostrado que los probióticos son útiles en el tratamiento de varias enfermedades intestinales como la diarrea, en además de los beneficios de las bacterias probióticas en los intestinos; se han informado algunos efectos beneficiosos sobre el estómago. Entre ellos, la actividad anti-*Helicobacter pylori* ha sido parte de este estudio <sup>39</sup>.

De la misma manera indican que los beneficios de la terapia con probióticos en los casos de *Helicobacter pylori* son una mayor erradicación y una mejor tolerabilidad al prevenir la aparición de efectos secundarios, ya conocidos actualmente por el uso del tratamiento antibiótico. Además, los probióticos pueden ayudar a mejorar la infección enfermedades relacionadas con *Helicobacter pylori* <sup>39</sup>.

Se han realizado varios estudios para demostrar el efecto favorable de diferentes probióticos contra *Helicobacter pylori* y han aclarado el mecanismo de acción de los probióticos contra la bacteria, incluida la barrera de la mucosa, la competencia por la adhesión y los mecanismos inmunomoduladores todos estos factores favorecen a la bacteria permiten que estos factores disminuyan <sup>39</sup>.

Se sugirió que, tomando probióticos, esta primera línea de defensa podría ser más fuerte debido a la producción de sustancias antimicrobianas que compiten con *Helicobacter pylori* para los receptores de adhesión, estimulando la producción de mucina y estabilizando la

barrera de la mucosa intestinal brindando mejor erradicación, por tanto favorecen de manera positiva en los síntomas del paciente <sup>39</sup>.

Los probióticos pueden inhibir el crecimiento mediante la secreción de ácidos grasos de cadena corta y es antibacteriano, además, la actividad antimicrobiana podría ser debido a la inhibición de la actividad de la ureasa de *Helicobacter pylori* como ha mostrado en otras publicaciones. Ciertas especies de *Lactobacillus* sintetizan antimicrobianos compuestos relacionados con las clases de bacteriocinas las cuales son toxinas proteicas con potencial anti actividad *Helicobacter pylori* <sup>39</sup>.

Hay diferentes elementos posibles por los cuales los probióticos bacterias pueden inhibir la adhesión de *Helicobacter pylori*, principalmente ácido láctico y bacteriocinas además los probióticos podrían modificar la respuesta inmunológica por la modulación de la secreción de citocinas antiinflamatorias, lo que implicaría en una reducción de la actividad gástrica y la inflamación <sup>39</sup>.

En relación con los probióticos, no se puede recomendar el uso de probióticos como agente único para la terapia de erradicación. Sin embargo, su uso asociado al tratamiento estándar como complemento mejorará las tasas de erradicación y disminuirá los efectos secundarios relacionados con el tratamiento y principalmente disminuye las tasas de mortalidad por cáncer gástrico producido por la bacteria <sup>39</sup>.

Según Haghdoost et al mencionan que, hay una tasa reducida de infección exitosa por *Helicobacter pylori* el tratamiento ha revelado una gran demanda de regímenes más efectivos para erradicar la infección. Por lo tanto, recientemente se ha considerado que los probióticos aumentan la eficacia de los antibióticos en infecciones por *Helicobacter pylori*. En el ensayo controlado aleatorizado actual, evaluó el efecto de la combinación de probióticos de doble cepa con la terapia triple estándar <sup>40</sup>.

No hubo diferencias significativas en los datos demográficos y la presentación síntomas entre los grupos de estudio. La tasa de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* fue significativamente mayor en el grupo probiótico 78,4 %, en comparación con el grupo placebo 64,8 %. Además, los eventos adversos fueron significativamente menos prevalentes en pacientes que recibieron probiótico <sup>40</sup>.

*Clostridium butyricum* y *Bacillus coagulans* pueden inhibir eficazmente al *Helicobacter pylori* hasta cierto punto, sin efectos adversos y, por lo tanto ellos pueden reducir la carga de la resistencia a los antibióticos durante una terapia de erradicación de la bacteria, beneficiando al paciente, este estudio es realmente costoso es una de las contras encontradas estos también son probióticos <sup>40</sup>.

Según Samir et al, comentan que al comparar pacientes que han sido expuestos al uso de vitamina C y E como terapia coadyuvante y con los no expuestos, no se encontraron diferencias significativas en sus características pero hubo un aumento en el porcentaje de erradicación 65 % frente a 63 %, en pacientes con síntomas y diagnóstico histopatológico. Al comparar la efectividad de ambos tratamientos, se encontró un incremento en las tasas de erradicación del 9,5 % en total <sup>41</sup>.

En cuanto el uso de una forma coadyuvante de las vitaminas C y E junto a la terapia triple estándar es producto del surgimiento de nuevas y potenciales alternativas terapéuticas contra el *Helicobacter pylori*. Esta terapia consiste en la administración de la vitamina C (500 mg dos veces al día) y E (200 UI dos veces al día) 30 días después de haber finalizado la terapia triple estándar <sup>41</sup>.

Conjuntamente en los hallazgos encontrados indican que la terapia triple estándar con las vitaminas C y E cuenta con resultados terapéuticos superiores frente a la terapia triple estándar en monoterapia 91 % frente a 82 % y, teniendo en cuenta la estrecha relación que guardan la infección por *Helicobacter pylori*, la anemia y los bajos niveles de antioxidantes, podemos inferir que la suplementación con las vitaminas C y E en las terapias erradicadoras podrían haber mejorado indirectamente los niveles de antioxidantes en los sujetos de estudio, lo cual contribuye de alguna forma al éxito de las tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* por encima del estándar <sup>41</sup>.

Entonces definen como la efectividad global de las terapias erradicadoras para *Helicobacter pylori*, expresadas como la tasa de erradicación, se estimó en un 87 %; mientras que las tasas de erradicación específicas encontradas en la muestra de los expuestos y no expuestos fueron del 91 % frente a 82 % , respectivamente, aumentando en un 4% la erradicación De acuerdo con algunos estudios previos, las tasas de erradicación atribuibles a

la triple terapia estándar en coadyuvancia con las vitaminas C y E pueden ser tan altas como 94 % <sup>41</sup>.

Después de la administración de la terapia erradicadora en coadyuvancia con vitaminas C y E se obtuvieron tasas de erradicación superiores registradas a la terapia estándar. En otros estudios reportaron que individuos con bajos niveles de antioxidantes estaban relacionados con la persistencia y una mayor virulencia por *Helicobacter pylori*, y que además la mejora del mismo afectaría la supervivencia de dicha bacteria <sup>41</sup>.

Otro factor presente en la patogenia por *Helicobacter pylori* es su relación directa con la anemia ferropénica en los individuos infectados, la cual se da debido a que hay una mala absorción del hierro en la mucosa gástrica cuando la bacteria está presente e evidenciaron esto cuando hay bajas concentraciones de antioxidantes, brindando también un efecto protector para la mucosa gástrica <sup>41</sup>.

Teniendo en cuenta la estrecha relación que guardan la infección por *Helicobacter pylori*, la anemia y los bajos niveles de antioxidantes, podemos inferir que la suplementación con las vitaminas C y E en las terapias erradicadoras podrían haber mejorado indirectamente los niveles de antioxidantes en los sujetos de estudio, lo cual contribuye de alguna forma al éxito de las tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* por encima del estándar <sup>41</sup>.

Además se informó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer gástrico y una estadística no significativa reducción de las muertes por cáncer gástrico asociado con tratamiento de *Helicobacter pylori*, y el ensayo fue reconocido como el primero en mostrar una clara reducción en el cáncer gástrico incidencia con el tratamiento de *Helicobacter pylori*. Tanto el ajo como suplementos vitamínicos mostraron tendencias prósperas para disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico <sup>41</sup>.

Se hicieron tres intervenciones las cuales mostraron reducciones significativas en la mortalidad por cáncer gástrico desarrollado por *Helicobacter pylori* con tratamiento con suplementación vitamínica como suplementación. Efectos del tratamiento de *Helicobacter pylori* en ambos en beneficio de los pacientes tratados la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico disminuyo <sup>41</sup>.

Aunque el ensayo sugirió un papel potencial del tratamiento de *Helicobacter pylori* en la prevención de cáncer gástrico, se necesitó más seguimiento para determinar si las reducciones persistirían y conducir a una disminución notable en la mortalidad por cáncer gástrico. También se desconocía si la vitamina y la suplementación se asociaría estadísticamente con reducciones significativas la incidencia de cáncer gástrico y mortalidad a largo plazo y este trabajo lo deja claro <sup>40</sup>.

Se menciona que durante este estudio se encontraron que el tratamiento de *Helicobacter pylori* se asoció inversamente con el riesgo de cáncer gástrico, incluso después de un ajuste, mencionan que hay intervalo de confianza del 95% donde la incidencia disminuyó significativamente con suplemento vitamínico como suplementación al tratar los pacientes durante un estudio realizado <sup>40</sup>.

Por otra parte mediante otros métodos se encontraron actividades antibacterianas de ácidos grasos libres, incluidas ácido liposomal, ácido oleico y ácido estereático contra *Helicobacter pylori* fueron evaluados in vitro determinando sus concentraciones mínimas bactericidas para este estudio se definió como la concentración mínima que mata al 99,99% durante 30 min de incubación, siendo uno de los más efectivos con la desventaja de ser altamente costoso para su realización <sup>42</sup>.

Para aplicaciones antibacterianas, el liposoma puede fusionarse con membranas bacterianas y, por lo tanto, liberar directamente los ácidos grasos libres los cuales quedan atrapados como moléculas en membranas bacterianas para una actividad bactericida eficiente. El rendimiento de carga de ácidos grasos libres en liposomas se determinó mediante cromatografía líquida-masa espectrometría siguiendo un procedimiento previamente informado. En este estudio, dieron como resultado una eficiencia de encapsulación final de aproximadamente 20 a 30 % <sup>42</sup>.

Los liposomas contienen colesterol debido a esto forman una estructura de bicapa lipídica, esta estructura bicapa del liposoma ofrece propiedades fisicoquímicas únicas para encapsular y administrar ácidos grasos libres como ácido estereático, ácido oleico y ácido linoleico. Las moléculas anfifílicas de ácidos grasos libres se puede atrapar fácilmente dentro de la bicapa lipídica hidrofóbica del liposoma mezclando con colesterol antes de la preparación de liposomas <sup>42</sup>.

Las bacterias no tratadas parecían normales con pared celular intacta y citoplasma denso. Las bacterias expuestas a ácido liposomal linolenico mostraron pérdida de contenido citoplasmático y separación de la membrana plasmática de la membrana externa, en forma de ampollas. Cambios estructurales en bacterias expuestas a ácido oleico eran menos llamativos. Las bacterias intactas con citoplasma denso estaban presentes al mismo tiempo que las afectadas. Bacterias, que tenían cambios morfológicos similares a los causados por la ácido liposomal linoleico <sup>42</sup>.

Según Xiao-Bei et al menciona que las tasas de erradicación para el grupo de alicina 93,33% fueron significativamente más altas que los del grupo de control 83,56 un aumento de un porcentaje visible el cual va dar beneficios al paciente. La alicina como terapia complementaria coadyuvante da como resultados que mejora la erradicación de *Helicobacter pylori*, la cicatrización de las úlceras y remisión de los síntomas. Se sugiere que estos resultados se traten con precaución debido a la calidad limitada <sup>43</sup>.

La alicina se definió por primera vez como agente antimicrobiano en 1944 y fue posteriormente demostrado tener efectos anti-*Helicobacter pylori*, cuyo mecanismo la supresión puede contribuir a los efectos antiinflamatorios de alicina, particularmente la inhibición de IL-8 y TNF- $\alpha$ . En años recientes, la síntesis artificial de este medicamento en preparación comercial (40 mg por tableta) lo que se le conoce como terapia de alicina <sup>43</sup>.

Por otra parte Según Laserna et al, la terapia periodontal brinda un beneficio en el tratamiento del *Helicobacter pylori* donde la tasa de erradicación aumentó en los pacientes que recibieron terapia de erradicación más terapia periodontal, comparado con terapia de erradicación única. Esto se observó particularmente en pacientes con colonización oral y gástrica por *Helicobacter pylori*. Además, los pacientes tratados con terapia periodontal más terapia de erradicación presentaron menos recurrencias <sup>44</sup>.

De acuerdo los pacientes que recibieron suplementos con *S. boulardii* (probiótico) tuvieron una tasa de erradicación estadísticamente mayor que los controles tratados sin suplementación. También observaron una disminución significativa en el riesgo de efectos adversos, especialmente diarrea y náusea. Otros efectos adversos como dolor epigástrico, alteraciones gustativas, boca seca, distensión abdominal, frecuencia de vómitos, estreñimiento, otras reacciones inespecíficas, no mostraron un cambio significativo <sup>44</sup>.

#### 4.17 Elaboración de protocolo para la erradicación de *Helicobacter pylori*

Hace más de cuatro décadas que la bacteria está presente en la mucosa gástrica de los humanos y los medicamentos que se dan ya han alcanzado resistencia importante por lo que la bacteria no se ha logrado erradicar al 100 %, al contrario en los últimos años ha tomado más fuerza, siendo una de las causas principales de mortalidad por cáncer gástrico debido a la metaplasia que produce en el epitelio gástrico.

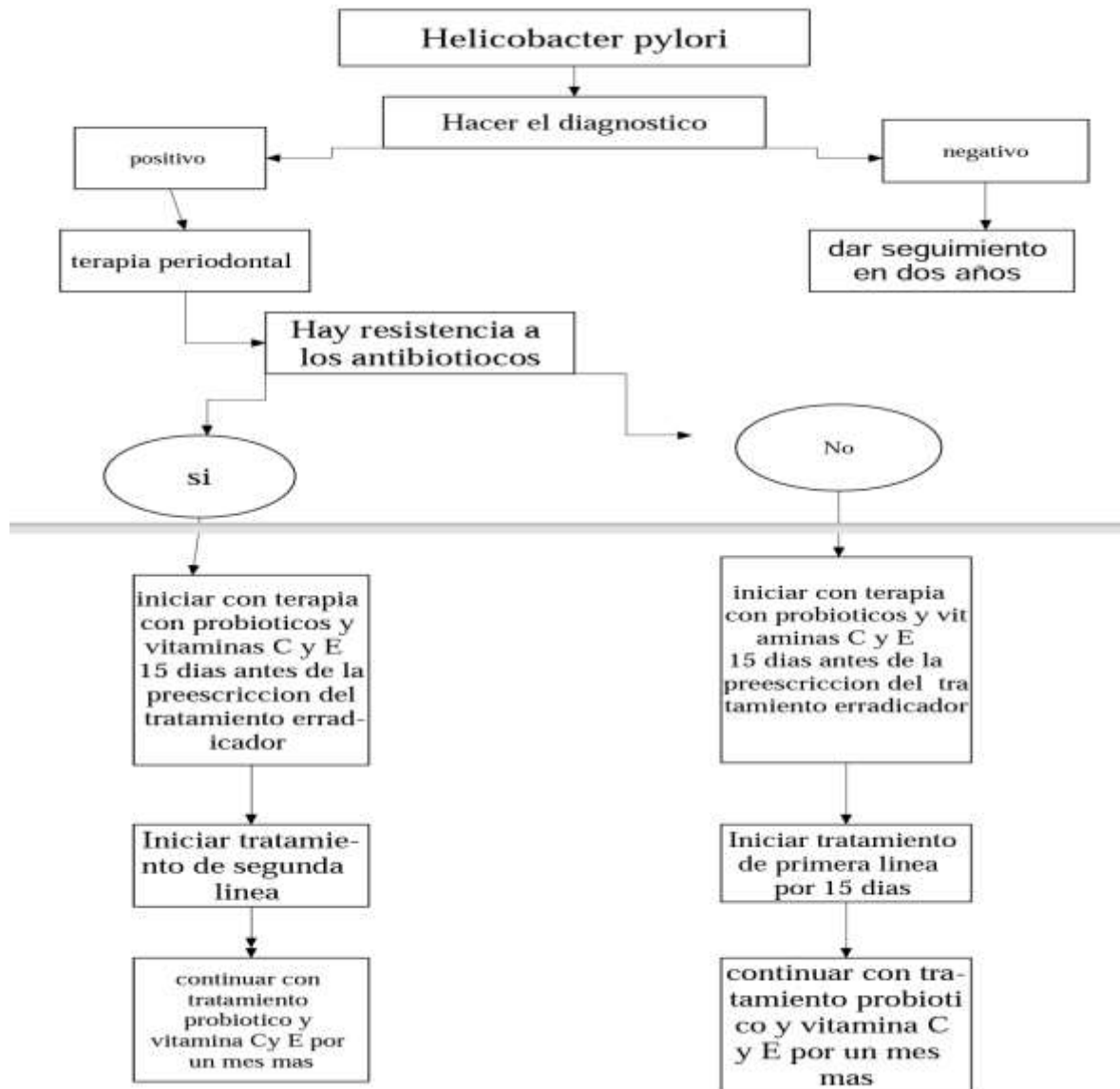
Consiste en administración de coadyuvantes dos semanas antes de iniciar el tratamiento antibiótico de primera línea para la erradicación del *Helicobacter pylori* como fin principal lograr una mejor erradicación además de otros beneficios los cuales podemos mencionar la adherencia al tratamiento, el medicamento no produce tantos efectos adversos lo cual también ayuda al paciente a cumplir con los días de tratamiento específicos.

El Objetivo principal es lograr encontrar un aumento en la tasa de erradicación de la bacteria, disminuir las muertes por cáncer gástrico al eliminar su principal factor, mediante la aplicación de coadyuvantes se pretende mejorar la morbi- mortalidad en los pacientes diagnosticados con la bacteria y además de las enfermedades asociadas.

Mejorar la adherencia al tratamiento, esto porque los medicamentos coadyuvantes disminuyen los efectos adversos de los antibióticos, beneficiando al paciente y mejorando la precisión y uso de los medicamentos utilizados ya que también se encontró que disminuyen la resistencia de los antibióticos.

Dirigido para profesionales de la salud de tercer nivel para la implementación de coadyuvantes antes de iniciar la terapia de antibióticos de primera línea establecido para la erradicación, y dirigido para pacientes portadores de la bacteria. El personal médico y los de farmacia deben estar al tanto de las nuevas incorporaciones a la hora de prescripción y entrega de medicamentos

Valoración del paciente y con diagnóstico positivo de la bacteria de las medidas a observar, previas a la ejecución del tratamiento, y que son necesarias para garantizar la identificación y estado general del paciente y en definitiva el cumplimiento de los objetivos.

4.18 Flujograma de abordaje para *Helicobacter pylori*

Elaboración propia, 2023

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES**

## 5.1 CONCLUSIONES

El uso en la terapia de coadyuvantes para erradicar la bacteria *Helicobacter pylori* que habita la mucosa gástrica, mejora en un alto porcentaje la erradicación gracias a que existen varios beneficios aportados por los coadyuvantes, los cuales permiten la mejor adhesión de los fármacos antibióticos debido a que regulan la producción de enzimas de la bacteria y disminuyen la secreción acida mejorando el pH, estos factores facilitan la adhesión del fármaco.

El paciente al recibir coadyuvantes también disminuye los efectos adversos producidos por la medicación con los dos antibióticos y el inhibidor de bomba de protones, esto influye directamente con que el paciente termine completo el tratamiento produciendo a su vez una mayor tasa de erradicación porque el paciente solamente tiene un mejor apego al tratamiento, favoreciendo siempre al paciente y buscando su beneficio.

Al realizar un examen histológico permite constatar que el epitelio infectado se caracteriza por inflamación crónica y activa. Se observan infiltrados de células polimorfonucleares y mononucleares dentro del epitelio y la lámina propia. Es frecuente la destrucción del epitelio y puede ocurrir atrofia glandular. Por consiguiente, *Helicobacter pylori* constituye un factor de riesgo importante para el cáncer gástrico y guardan estrecha relación.

El uso de coadyuvantes se puede afirmar acerca de ellos es que disminuyen la aparición de otras enfermedades gástricas relacionadas con el *Helicobacter pylori* incluyendo además las enfermedades extra digestivas que produce la bacteria, generando mejor calidad de vida en las personas que se someten al tratamiento de erradicación porque obtienen el beneficio de eliminar otras causas que puedan afectar en el futuro.

El *Helicobacter pylori* es una bacteria que habita la mucosa gástrica que presenta una forma helicoidal que le permite más facilidad y capacidad adaptativa en su hábitat el epitelio gástrico humano, presente desde hace muchas décadas por lo tanto siendo un problema de

salud pública además de ello es el principal componente para transformar el epitelio y desarrollar un cáncer gástrico.

Hay países donde la incidencia es alta debido a que hay varios factores que influyen pero existe uno que es crucial y es la resistencia bacteriana, todo porque su uso sin control crea resistencias como por ejemplo a la claritromicina, al metronidazol y más recientemente a quinolonas ha originado terapias cada vez menos eficaces a nivel mundial llevando a una problemática que al día de hoy no tiene solución al respecto.

Los tratamientos utilizados irresponsablemente han sido una problemática y un tema de abordaje muy amplio, se debe tomar en cuenta en este estudio porque es un gran problema, los coadyuvantes dieron como resultado que pueden disminuir la resistencia bacteriana favoreciendo siempre al paciente además de mejorar la adhesión al medicamento y también su disminución en los efectos adversos.

El tratamiento utilizado empíricamente basado en dos antibióticos y un inhibidor de bomba de protones y hasta la actualidad que se han descrito en muchos trabajos que no obtienen los resultados requeridos de un 100% de erradicación por lo cual la bacteria continua siendo un problema de salud pública, por ende se gastan millones en fármacos que no están cumpliendo con el objetivo.

Existen estudios recientes donde se implementan fármacos conocidos como coadyuvantes que ayudan a elevar las tasas de erradicación hasta un 96% y además de eso los pacientes se han beneficiado porque brindan mejor tolerancia de los antibióticos que se prescriben y una disminución de los efectos secundarios, ayudan al paciente a tener mejor adaptación a la terapia de erradicación.

Una forma de mejorar la erradicación y sin grandes costos de dinero es la implementación de tres terapias importantes a destacar. Si el diagnóstico es positivo se debe implementar una terapia periodontal, una buena salud bucal beneficia para una correcta erradicación según estudios en un 98%, además de ello se terapia con probióticos y vitamina C y E que son de bajo costo las cuales benefician en la erradicación, adherencia y disminución de efectos adversos aumentando los niveles de erradicación.

Los probióticos son organismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, conceden un beneficio en la salud del huésped. Las bacterias que más se utilizan para estos fines son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. En conclusión los probióticos pueden mejorar la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori* y reducir los efectos secundarios que provoca el tratamiento de erradicación brindando un efecto protector.

Los porcentajes encontrados con las terapias de erradicación que se utilizan en la actualidad andan cercanas a un 90%, que pasa con ese 10% si vivimos en un país de 5 millones de habitantes, además a tomar en cuenta pacientes que se siguen tratando por los síntomas y no así por la causa que los provoca, todo esto va sumando cada vez más pacientes que presentan cáncer gástrico con diagnóstico tardío.

Cuando los síntomas de los pacientes comienzan a mostrarse comúnmente en la vida diaria mencionando la diarrea, vómitos, dolor abdominal de tipo quemante, es cuando acuden a atención primaria, acá se debería realizar una historia clínica sospechando siempre en un país de alta incidencia y poder referir correctamente al paciente a un centro hospitalario donde se le brinde tratamiento adecuado.

Además la respuesta inflamatoria a la infección gástrica por *Helicobacter pylori* se caracteriza por la liberación de varios mediadores inflamatorios tales como quimiocinas y citocinas. Los probióticos podrían modificar la respuesta inmunológica por la modulación de la secreción de citocinas antiinflamatorias, que daría lugar a una reducción de la actividad gástrica y a la inflamación, otro factor protector.

Un esquema terapéutico basado en dos antibióticos, ante los cuales *Helicobacter pylori* muestra una mayor susceptibilidad más la inclusión de fármacos coadyuvantes, tendría una gran eficacia, logrando la erradicación de la bacteria en un alto porcentaje de los pacientes que cumplan el tratamiento. Por otra parte, el alto porcentaje de aislamientos de *Helicobacter pylori* con muestran resistencia a metronidazol, sugiere un probable fracaso en la erradicación, cuando este antimicrobiano sea incorporado en terapias de erradicación.

Cuando el paciente no presenta resistencia a los antibióticos se utiliza el tratamiento de primera línea, se mostró en varios estudios que la utilización de coadyuvantes mejoro la tasa de erradicación, favoreciendo al paciente disminuyendo muchos de los síntomas que referían

en el momento como dolor abdominal lo cual muestra que es una excelente elección a la hora de tratar la infección.

El subcitrato de bismuto se mantuvo en la terapia permitió aumentar las tasas de curación hasta por encima del 90%. Actualmente se solicita que para mejorar la eficacia en el tratamiento se debe combinar una supresión potente del ácido gástrico en tratamientos combinados cuádruples con una duración de 14 días, esto podría dejar de ser útil porque los coadyuvantes son más efectivos que el bismuto y que además son más económicos.

Para la mayoría de los casos como conclusión, la adherencia al tratamiento es crucial para obtener buenos resultados terapéuticos pero aun así no se alcanza un 100% de erradicación por eso queda en desuso, en varios estudios mencionan que debido a los coadyuvantes hay mejoras en la adherencia, contribuyendo adecuadamente en los requerimientos para la eliminación.

Por otra parte también es conocida la estrecha relación que guarda entre la bacteria y lo que constituye el cáncer gástrico, se conoce que está asociada como principal factor productor de cáncer gástrico, confirmado por estudios realizados en diferentes países donde se presenta mayor incidencia, el cáncer gástrico afecta a la población de manera silenciosa que solamente disminuye la calidad de vida de cada paciente.

El cáncer gástrico en Costa Rica ha producido muchas muertes a lo largo de los años y está asociado también con la bacteria como en otras latitudes del mundo, en un estudio concluyen que el agua conocida como potable dio positiva a la prueba que le realizaron para la presencia de helicobacter pylori, exponiendo a toda persona en contacto con el agua. Esto pone de manifiesto que las personas en contacto con el agua potable ya son portadoras de la bacteria en su microorganismo.

Esta razón es la que la población debe ser diagnosticada y tratada de manera oportuna ya que solo la presencia en agua potable hace que toda persona este expuesta a la bacteria desde que son niños, aumentando los casos por cáncer gástrico en la población adulta, se debe tener en cuenta que si la infección es dada desde la infancia esta no produce síntomas hasta que ya

se haya convertido en un verdadero problema de salud para el paciente y es ahí donde hacen la consulta.

Por lo tanto se concluye con revisión bibliográfica que si existe una alternativa para mejorar la erradicación del *Helicobacter pylori* en países donde se encuentre alta incidencia y son los coadyuvantes como la vitamina E y vitamina C, la implementación de probióticos como los más principales y no son de un alto costo, son muchos los beneficios mostrados en diferentes estudios.

En el aspecto económico, tanto estudios de coste-efectividad como estudios comparativos han demostrado que la erradicación implica un descenso de los costes en la atención del paciente con enfermedad ulcerosa gracias a los coadyuvantes suministrados y mejorando la calidad de vida de los pacientes que no llegan a una fase de cáncer gástrico evitando gastos innecesarios en quimioterapias, radioterapias, cuidados paliativos entre otras.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento erradicador con o sin detección previa de infección por *Helicobacter pylori* es la terapéutica más coste efectiva, enfrentando a la población porque en casi en su totalidad ha sido expuesta con el agua potable que llega a las casas, las cuales según estudios tienen presentes cepas de la bacteria pero aún no se ha puesto en práctica.

También hay que preguntarse si debemos tratar a todas aquellos en los que se detecte su presencia, aunque se indique que a todas las personas debe darse tratamiento erradicador. La respuesta a esta cuestión genérica es no, no tenemos que buscarlo ni tratarlo siempre. Una indicación para realizar la erradicación es si se tienen antecedentes familiares de cáncer de estómago, ya que esta bacteria aumenta el riesgo de este cáncer en personas predispuestas.

Por mucho tiempo, se consideraba necesario eliminar esta bacteria solamente en dos casos: uno de ellos es si el *Helicobacter pylori* está provocando alguna enfermedad. Esa demostración hace necesario realizar una endoscopia digestiva. Los pacientes con gastritis crónica, ulcera o linfoma deberán someterse siempre a uno (o varios) tratamientos para erradicar el *Helicobacter* hasta conseguir que desaparezca.

Por otra parte las pautas de tratamiento erradicador han cambiado con el paso del tiempo. Dejando a un lado las monoterapias y los tratamientos con dos fármacos también, que no han obtenido tasas de erradicación razonables, la pauta más aceptada actualmente está formada por la combinación de dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones durante catorce días aunque sigue sin ser eficaz.

Si no tienen síntomas alarmantes como pérdida grave de peso o anemia, podremos tratar el *Helicobacter* de estos pacientes sin hacerles previamente una endoscopia. Este solo será necesaria si el paciente no mejora después del tratamiento o aparecen los mencionados síntomas de gravedad el paciente no da ningún síntoma de que se esté produciendo un cáncer silenciosamente.

Como beneficio encontrado en el tratamiento en otros ámbitos sanitarios existen otras mejoras y en las cuales se ha demostrado que el tratamiento de erradicación reduce la recurrencia de la enfermedad ulcerosa péptica y que este fenómeno tiene también implicaciones que son económicas, produciendo una mejor forma de contención del gasto farmacéutico y un beneficio al paciente al disminuir la morbimortalidad por esta enfermedad causada por el patógeno.

Más sin embargo, en los últimos tiempos durante la consulta a muchos pacientes con diferentes problemas, como náuseas, ardores, diarrea o hinchazón, que vienen demandando un tratamiento para el *Helicobacter* porque otro médico les ha hecho un test del aliento y es positivo, o porque han oído hablar de esta bacteria y quieren saber si ellos la tienen.

En regiones del mundo donde la infección por *Helicobacter pylori* y sus complicaciones son comunes, los proveedores de atención médica a veces hacen análisis a personas sanas en busca de *Helicobacter pylori*. Existe una controversia entre los expertos sobre si es beneficioso hacer pruebas para detectar la infección por *Helicobacter pylori* cuando no se observan signos ni síntomas de infección.

En resumen, si una persona sufre molestias digestivas y no sabe a qué atribuir las, deberá consultar con su médico de atención primaria. Es posible que le haga un test del aliento o le

pida un análisis en las heces, y si da positivo, brindando también una referencia al centro médico que corresponda le ponga un tratamiento con antibióticos. También deberán acudir a su médico aquellas personas que sepan que alguien de su familia ha sido diagnosticado de cáncer de estómago.

Si el médico encuentra alguna dificultad para eliminar la bacteria, estima que hay algún síntoma que no encaja con la infección por *Helicobacter pylori*, o, por supuesto, el paciente tiene síntomas alarmantes que preocupan entonces se le recomendará o remitirá al especialista para estudio para brindarle una mejor atención o bien enviarle otras más pruebas para encontrar el diagnóstico adecuado.

La experiencia encontrada durante la revisión de la muestra que aunque es relativamente fácil aclarar la bacteria temporalmente, es mucho más difícil erradicarla, quizá porque el microorganismo vive en el moco gástrico y en las criptas, donde los niveles de antibióticos pueden no alcanzar niveles bactericidas. Esto significa que al suspender el tratamiento las pocas bacterias que han permanecido indemnes en su nicho se reproducen y se vuelve a detectar la infección cuando el número de bacterias aumenta lo suficiente para poder detectarse, dependiendo también del método diagnóstico de seguimiento empleado.

Esta acción repercute en la salud del individuo que tiene la bacteria presente por esta razón se ha implementado que cada paciente debe hacerse una revisión cada dos años donde pueda estimar si hay presencia o no de la bacteria que afecta tanto al epitelio gástrico, por todos los factores que ellos poseen para sobrevivir, independientemente el tratamiento debe ser respetado y ser terminado con la secuencia que se necesita.

Así, la mayoría de las reinfecciones ocurren en el primer año tras suspender el tratamiento y representan probablemente un aclaramiento prolongado más que una genuina reinfección, en primer lugar, la erradicación de *Helicobacter pylori* hace que mejore o desaparezca la inflamación del antro (gastritis antral) y la duodenitis. Así, se ha visto que la desaparición

del *Helicobacter pylori* lleva asociada una marcada disminución de todos los parámetros de la inflamación en pacientes con gastritis crónica tras tratamiento.

De otro lado, y como efecto más ampliamente estudiado, existe una marcada reducción de la recidiva ulcerosa una vez se ha conseguido la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. La prevención de la recurrencia tras la erradicación es menos documentada para la úlcera gástrica que para la úlcera duodenal, aunque datos existentes sugieren un efecto similar y producen beneficio en el paciente lo que es más importante.

En un estudio se excluyó el tratamiento con sales de bismuto, que en los ensayos anteriormente realizados no se había hecho, siendo el bismuto un fármaco con acción protectora directa sobre la mucosa, por lo que cabía la posibilidad de que el responsable del bajo índice de recurrencia fuese este efecto protector y no su efecto antimicrobiano. Este estudio resalta que la recurrencia de la úlcera se previene como resultado de la erradicación de *Helicobacter pylori* no a causa de ningún beneficio especial por el uso del bismuto.

Sin embargo, ponen en duda que la erradicación del *Helicobacter pylori* esté indicada en todo paciente infectado por este germen, pues el tratamiento antibiótico puede presentar efectos adversos y pueden crearse resistencias al mismo. Así, reducen los casos en los que se debe administrar el tratamiento a los pacientes en los cuales: a) constituye un problema el tratamiento de una úlcera duodenal incluyendo aquellos que tienen recaídas frecuentes y que por otra parte necesitarían un tratamiento de mantenimiento, b) son candidatos a una intervención quirúrgica, y c) han tenido hemorragia o una perforación en el pasado.

De forma similar, muchos de los pacientes que presentan por primera vez síntomas estomacales como dolor epigástrico por la infección de la bacteria pueden no llegar a tener recidivas. En estos casos la decisión de instaurar el tratamiento debe ser individualizada, siendo adecuado el enfoque de que no puede lesionar y mediante el uso de coadyuvantes

pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes en muchos ámbitos por lo cual debe considerarse utilizarlos como una buena práctica.

La infección en nuestro medio se adquiere a edades tempranas de la vida. La forma de transmisión más importante probablemente sea la fecal-oral y a través del agua. En los niveles socioeconómicos bajos existe igual prevalencia de la infección en la costa, sierra y selva. La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* está disminuyendo en personas de nivel socioeconómico medio y alto, manteniéndose estacionaria en la población de nivel socioeconómico bajo.

Una de las conclusiones finales es que la disminución se está evidenciando tanto en la población, que las enfermedades asociadas como la úlcera péptica y adenocarcinoma de estómago también disminuyen. El uso de probióticos es fundamental en esta práctica junto con vitamina C y E que mejoran la adhesión de los fármacos antibióticos, regulan el Ph, promoviendo su uso pueden mejorar las tasas de erradicación del *helicobacter pylori*.

## 5.2 RECOMENDACIONES

En el caso de *Helicobacter pylori*, la combinación de su relativa frecuencia, la posibilidad de que dé lugar a problemas graves y el desconocimiento de cuáles son los factores que influyen en su evolución, traen como resultado un alto grado de incertidumbre a la hora de recomendar una actitud concreta en la práctica clínica.

Se recomienda realizar una prueba diagnóstica en pacientes que tengan antecedentes heredofamiliares de la bacteria que vive en el estómago propiamente en la mucosa gástrica y que causa una inflamación e irritación en el revestimiento estomacal y úlceras entre otras. También por su asociación al cáncer estomacal. Sin embargo, muchas personas no presentan síntomas y no saben que tienen esta bacteria.

En algunas personas, la bacteria no causa ningún efecto secundario perjudicial en los primeros años. Cuando los síntomas aparecen, podrían incluir un dolor abdominal, náuseas, pérdida del apetito, eructos constantes, hinchazón y pérdida de peso involuntaria, que siguen siendo síntomas que interfieren con la calidad de vida del paciente y a su vez recurren a medicamentos que tratan solo los síntomas y no así de la causa que lo provoca.

Otra recomendación es el uso de coadyuvantes que disminuyen los patrones de resistencia a los antimicrobianos en las regiones nacionales y geográficas y son un factor importante para determinar el éxito de la terapia de erradicación. Además que el fracaso del tratamiento de los regímenes en la práctica habitual a menudo se asocia con una elección inadecuada del régimen de tratamiento, falta de adherencia (la ingesta de medicamentos de menor del 90% de la dosis de la medicación prescrita).

En nuestro país parte importante es la selección adecuada del tratamiento que se va utilizar para la infección por *Helicobacter pylori* la cual es compleja y se imponen pautas de tratamientos empíricos a todos los pacientes, por tanto, el tratamiento debe ser

individualizado. Se recomienda iniciar terapias con coadyuvantes que aumenten las tasas de erradicación previniendo otras patologías que puedan aparecer.

Si bien es cierto en los casos que la infección por *Helicobacter pylori* se asocie a úlcera péptica, sobre todo en la fase aguda algunos pacientes se pueden beneficiar de las recomendaciones dietéticas que a continuación detallamos. No obstante hay que aclarar que no hay estudios que demuestren una asociación entre el tipo de dieta y la aparición de úlcera péptica, ni la influencia de la dieta en la cicatrización de la úlcera.

Se debe considerar también como recomendación el tratamiento con claritromicina sino existen antecedentes de tratamientos previos con macrólidos y si no se cuenta con claritromicina y ha realizado tratamientos previos con amoxicilina y metronidazol, considerar tratamiento con bismuto o dosis altas de amoxicilina. Garantizar el éxito de la erradicación de *Helicobacter pylori* en todas sus formas biológicas y sostenerlo en el tiempo evita recaídas y la aparición de complicaciones

Otra recomendación es que los pacientes que tengan la infección por *Helicobacter pylori* no necesitan ningún tipo de restricción dietética, se aconseja llevar una dieta variada y equilibrada y excluir de la dieta sólo los alimentos que el paciente considera que le sientan mal. Es muy importante evitar el tabaco.

Pero una recomendación acerca de la dieta es evitar las comidas abundantes. Coma en cantidad moderada y varias veces al día; lo ideal es repartirlas en 5-6 tomas (desayuno, media mañana, comida, merienda, cena y algo antes de acostarse). Comer despacio y en un ambiente tranquilo que no generen ningún tipo de stress. Mastique bien la comida antes de tragar y reposar sentado media hora después de las comidas principales.

Además de ello también beber suficiente cantidad de agua, en pequeñas cantidades, fuera de las comidas, 30 o 60 minutos antes o después. Evite los zumos de naranja, tomate y las bebidas gaseosas. Realizar cocinados sencillos: hervidos, en su jugo, plancha, vapor, horno y evite los fritos, rebozados, empanados, salsas, guisos y en general todas aquellas cocciones que lleven adición de grasas y aceites.

Además proyectan que en cuanto a la dieta, el alto consumo de sal y comidas preservadas con ella, (carnes rojas procesadas o ahumadas por ejemplo) potencian la colonización por *Helicobacter pylori* ya que provocan cambios en una mucosa que se expone a componentes nitrosos y se desencadena una respuesta inflamatoria que aumenta la proliferación celular y probabilidad de adquirir mutaciones. Por otro lado, una dieta rica en fibra, con mayor ingesta de frutas y verduras puede considerarse un factor protector.

Al realizar la historia clínica se debe individualizar a cada paciente que sea atendido por molestias gástricas en atención primaria dando un abordaje más completo y siempre se debe tener en cuenta la sospecha por la presencia de la bacteria o presencia de un antecedente de cáncer gástrico, este método sería esencial a la hora de dar algún tratamiento en cualquier patología.

Utilizar coadyuvantes que son de bajo costo como los probióticos y las vitaminas C y E, beneficia al paciente durante el proceso de erradicación de la bacteria, debería ser prioridad incluirlos dentro de las terapias ya que han demostrado que pueden dar solución a varios factores a tantas muertes por cáncer gástrico debido a la presencia de la bacteria.

Realizar consumo de agua que sea potable, esto beneficia al paciente ya que en un estudio se encontró que el agua de consumo tiene presente la bacteria por lo cual es de suma importancia encontrar una forma de erradicar el *Helicobacter pylori* para evitar las muertes por cáncer gástrico en nuestro país, tratar a las personas que están más relacionadas con el cáncer gástrico.

A tomar en cuenta que los nuevos métodos desarrollados sirven para generar nuevas oportunidades de tratar de forma más adecuada y con un tiempo menor y mejor aún de una manera que no tenga efectos adversos para el paciente, demostrando que para cada paciente se puede individualizar el tratamiento y mejorar la adhesión y hacer la erradicación de la forma mucho más acertada.

Si bien por consiguiente; alguien que sea detectado por síntomas positivos durante el interrogatorio en una historia clínica por antecedentes de aparición de cáncer gástrico en los

antecedentes heredofamiliares, tal caso como: ardor en la zona epigástrica, que mencione además que tiene anorexia, o inclusive en el peor de los casos un sangrado, así mismo con estas nuevas técnicas es más fácil dar tratamiento adecuado y seguimiento a pacientes con infección por *Helicobacter pylori*.

Estableciendo que, algunos aspectos sociales y deficiencias en nuestro sistema de salud generan barreras que limitan el diagnóstico y abordaje oportunos. Algunos pacientes tienden a automedicarse y no consultan tempranamente. Generalmente, no se cuenta con un sistema de tamizaje más que para poblaciones de alto riesgo. Además, la presentación inicial se da con sintomatología inespecífica en pacientes poli consultantes.

Los resultados encontrados en todos los estudios reflejan que existe un gran problema respecto al uso de los antibióticos utilizados, hay una gran resistencia en cuanto a la población por su uso indiscriminado a lo largo del tiempo el cual ha provocado que la bacteria obtenga mejor sobrevivencia y causando problemas que se detectan de manera tardía.

No obstante al utilizar estas terapias coadyuvantes se ha mejorado la erradicación según los estudios y ha mejorado mucho también en cuanto a los síntomas que presenta el paciente disminuyendo la diarrea por ejemplo, esto es un beneficio ya que el paciente al observar cambios continua con su tratamiento hasta el final, dando mejor calidad del tratamiento y también disminuyendo la resistencia de los antibióticos.

A esto se suma que la resistencia bacteriana en general pone en riesgo la salud de quienes presentan infección por *Helicobacter pylori*. Se han visto pacientes que nunca habían sido tratados para pero que, sus aislamientos son resistentes a dos o más antibióticos; esto podría indicar el consumo previo de antibióticos ya sea de manera guiada para otro tipo de infecciones (respiratorias, urinarias u otras) o de manera indiscriminada, y ha generado una resistencia ‘cruzada’ que impacta en las terapias de erradicación.

No hay que olvidar que la gastritis crónica, producida por *Helicobacter pylori*, tarda por lo menos dos a tres décadas para llevar al cáncer gástrico; que se inicia con una gastritis superficial y progresivamente lleva a unos cambios irreversibles como la atrofia y metaplasia intestinal; entonces, existe una gran ventana de oportunidad para cortar esa cadena de transformaciones, erradicando esta infección.

Es importante resaltar que la infección por *Helicobacter pylori* no produce síntomas. Sin embargo, ante la presencia de dispepsia (sensación de llenura), antecedentes familiares de cáncer gástrico o anemia por deficiencia de hierro se debe consultar con el médico gastroenterólogo, para que tome las medidas pertinentes que se deben de tomar cuando existe la sospecha importante con la infección.

Para prevenir la infección por *Helicobacter pylori*, se recomienda tomar una serie de mínimas precauciones: Lávate las manos a menudo. Sobre todo, después de ir al baño y antes de cocinar o comer. Hazlo minuciosamente, tomándote tu tiempo y utilizando agua templada y jabón. Sécate bien cuando termines como medidas de higiene personal las cuales aunque sean pequeñas también tienen que ver con la resolución.

Cuida tu higiene alimentaria. Esto quiere decir que conserves, prepares y cocines adecuadamente los alimentos. También debes mantener limpia las superficies donde los cocinas y almacenas, así como los utensilios con que los preparas. Sé precavido con el agua. Bébelo solo de fuentes limpias y seguras.

Y aumenta las precauciones cuando viajes a países en vías de desarrollo. Cuida la salud de tu boca. Recuerda que la *Helicobacter pylori* se encuentra también presente en la saliva y el esmalte dental. Por lo cual se recomienda una buena higiene periodontal la cual beneficia al paciente en un 98% en la erradicación de la bacteria, logrando mejores resultados durante el tratamiento adecuado.

Como ocurre con la mayoría de las enfermedades infecciosas endémicas, la disminución de la prevalencia tiene más que ver con las mejoras en la higiene y el saneamiento de la población que con el tratamiento individual, caso por caso, ya que en la mayoría de los países, sólo una minoría de los individuos infectados llega a recibir terapia.

En la actualidad no existe ningún tratamiento que asegure una tasa de curación del 100%. El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* debe plantearse como una “estrategia terapéutica” que combine una pauta de primera línea con un tratamiento que sirva como rescate efectivo. No reutilizar ninguno de los antibióticos frente a los que probablemente *Helicobacter pylori* haya desarrollado resistencias.

Realizar tratamiento con los coadyuvantes tiene esta función de mejorar la tolerabilidad del paciente a los medicamentos suministrados debido a que disminuyen los efectos secundarios de los medicamentos. El tratamiento de erradicación es complejo y requiere un número elevado de comprimidos; es esencial una adecuada información que favorezca un correcto cumplimiento por parte del paciente.

Tal y como se ha mencionado con anterioridad, la realidad es que la gran mayoría de los tratamientos erradicadores se prescriben de forma empírica. Por lo tanto, esta elección se debe hacer teniendo en cuenta variables dependientes de la bacteria y del individuo. Se deberían conocer las tasas de resistencia a antibióticos locales, y en caso de desconocerlas, hacer una estimación de las mismas según la eficacia local de los tratamientos utilizados.

Hay excepciones a destacar, como los países de alta prevalencia con buenos recursos, como los países asiáticos, donde el tamizaje y el tratamiento se realizan ahora sistemáticamente en la edad adulta temprana. La prevalencia de la infección parece ser estable en los países en los que los estándares no han mejorado o se han deteriorado, y es poco probable que disminuya sustancialmente antes de que se produzcan mejoras.

La úlcera péptica sigue estando muy extendida en muchos de estos países. La carga del cáncer gástrico también recae de forma desproporcionada sobre estas poblaciones, debido a

la presencia de la bacteria la cual debe ser erradicada para evitar que las tasas de mortalidad aumenten por este motivo.

Es importante generar conciencia con el tema relacionado a *Helicobacter pylori* ya que esta bacteria este presente hace muchas décadas y afecta a población por sus mecanismos ya conocidos, el riesgo es alto por las diferentes patologías a lo cual se asocia también la bacteria y aun no hay tratamiento eficaz para la totalidad de la erradicación

Generar una propuesta de actualización es un objetivo de este estudio para realizar un protocolo utilizado en el abordaje preventivo del cáncer gástrico en centros de salud de Costa Rica para disminuir las tasas de mortalidad por esta causa y ayudar al paciente primordialmente relacionado con *Helicobacter pylori*.

## **CAPITULO VI: BIBLIOGRAFÍA**

## Referencias

1. Despaigne O, León A, Fonden J, Monier Y. Aspectos clinicoepidemiológicos, endoscópicos e histológicos en ancianos con cáncer gástrico. Rev MEDISAN [Internet]. 2021 [Citado el 15 de noviembre del 2022]; 25(02):419-431. Disponible en URL: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=104787>.
2. Arévalo A, Otero W, Trespacios A. Helicobacter pylori: resistencia múltiple en pacientes de Bogotá, Colombia. Rev Biomédica [Internet]. 2019 [citado el 15 de noviembre del 2022]; (39):125-34. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4437>.
3. Avalos R, Vanterpool H, Morales M, Lamoth I, Prendes A. Nuevos retos en el tratamiento de la infección por helicobacter pylori. Rev Med. Electrón [Internet]. 2019 [Citado el 15 de noviembre del 2022]; 41(04): 1684-1624. Disponible en URL: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92077>.
4. Montero Campos V. Helicobacter pylori en Costa Rica más de una década de investigaciones. Rev. biotecnol [Internet]. 2019 [17 de noviembre del 2022]; 32(9): 94-103. Disponible en: [https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec\\_marcha/article/view/4636](https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/4636)
5. Molina S, Ramírez V, Alpízar W. Cebado de la semilla: Helicobacter pylori altera la célula epitelial invasiva en la carcinogénesis gástrica temprana. Rev. World J Gastrointest Oncol [Internet]. 2018 [17 de noviembre del 2022]; 10(9): 231-243. Disponible en DOI: 10.4251/wjgo.v10.i9.231

6. Olmedo L., Azagra R, Aguyé A, Pascual M, Calvet X, Gené E. High Effectiveness of a 14-Day Concomitant Therapy for Helicobacter pylori Treatment in Primary Care. An Observational Multicenter Study. J. clin. Med.[Internet].2020[17 de noviembre del 2022]; 9(8), 2410. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9082410>
7. Morcillo J, Regino W, Gómez M. Helicobacter pylori: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación?. Rev. colomb. Gastroenterol. [Internet]. 2018 [citado 17 de noviembre de 2022]; 33(4):437-4. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/314>
8. Serrano Y, Cespedes J, Hernandez I. Ozolife Softgels®, nueva alternativa en el tratamiento del Helicobacter pylori. Rev. Espa. Ozono [Internet]. 2016 [17 de noviembre del 2022]; 6(1): 79-88. Disponible en: <http://www.xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/90>
9. Olmedo L., Azagra R, Aguyé A, Pascual M, Calvet X, Gené E. High Effectiveness of a 14-Day Concomitant Therapy for Helicobacter pylori Treatment in Primary Care. An Observational Multicenter Study. J. clin. Med.[Internet].2020[17 de noviembre del 2022]; 9(8), 2410. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9082410>
10. Bosques F, Remes J, González M, Pérez G, Torres J, Abdo J, et al. IV consenso mexicano sobre Helicobacter pylori. Rev. GMX [Internet]. 2017 [16 de noviembre del 2022]; 83(3): 325-341. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.003>.
11. Coelho L, Marinho J, Genta R, Ribeiro L, Passos M, Zaterka S, et al. IVth Brazilian Consensus Conference on Helicobacter pylori infection Arq Gastroenterol [Internet]. 2018 [15 de noviembre del 2022]; 55 (02): 97-121. Disponible en: [dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-20](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-20).
12. Pérez H, Montoya A. Helicobacter pylori: Patologías relacionadas y conducta terapéutica. Pro Veritatem [Internet]. 2018 [16 de noviembre del 2022]; 3 (3), 55 – 89. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1234/pv.v3i3>

13. Salas M. Actualización de manejo infección por helicobacter pylori en atención primaria. Rev. méd. Costa Rica Centroam [Internet]. 2016 [16 de noviembre del 2022]; (618):193-195. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc161zm.pdf>
14. de Brito B, da Silva F, Soares A, Pereira V, Cordeiro M, Sampaio M, Moreira P, de Melo F. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. World J Gastroenterol [Internet].2019 [17 de noviembre del 2022]; 25(37), 5578–5589. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>
15. Vargas Jiménez J. Respuesta al tratamiento de primera línea para erradicación de Helicobacter pylori, en el Servicio de Gastroenterología del Hospital San Francisco De Asís, CCSS, entre febrero 2017 a febrero 2019 [Programa de Estudios de Posgrado (especialidad de a en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva)]. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio: universidad de Costa Rica; 2019.
16. Jiménez Jiménez G. Helicobacter pylori como patógeno emergente en el ser humano. Rev. costarric. salud pública [Internet]. 2018 [17 de noviembre del 2022]; 27(1): 65-78. Disponible en <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v27n1/1409-1429-rcsp-27-01-65.pdf>
17. Otero R, Gómez M, Otero L, Trespalacios A. Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018?. Rev. Gastroenterol [Internet]. 2018 Ene [17 de noviembre del 2022]; 38(1): 54-63. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292018000100009&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100009&lng=es).
18. Jiménez M, Romero A, Brenes M. prevención del cáncer gástrico y erradicación del Helicobacter pylori. Rev. Med Sinerg [Internet]. 2019 [17 de noviembre del 2022]; 4 (11): e293. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i11.293>
19. Narayanan M, Reddy K, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. Rev. Sci. Med.[Internet].2018 [21 de noviembre del 2022];115(3):219-224. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140150/pdf/ms115\\_p0219.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140150/pdf/ms115_p0219.pdf)

20. Gravina A, Zagari R, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. World J Gastroenterol [Internet].2018 [22 de noviembre del 2022]; 24(29): 3204-3221. Disponible en : DOI: 10.3748/wjg.v24.i29.3204
21. Sanchez Gaitan E. Adenocarcinoma gástrico. Med. Sinerg [Internet].2017 [22 de noviembre del 2022]; 2(1): 13-21. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i9.276>.
22. Pérez Pérez G. Infección por Helicobacter pylori: mecanismos de contagio y prevención. Gastroenterol. Latinoam [Internet]- 2018 [17 de noviembre del 2022]; 29 (1):13-20. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2018s1000.02.pdf>
23. Rojas D, Mendoza B, Jaramillo C, Rodríguez P, Vera J, Álvarez, J, Delgado M, Jiménez L.. Helicobacter pylori culture as a key tool for diagnosis in Colombia. Rev. J.Infect. Ctries/ [Internet].2019 [17 de noviembre del 2022]; 13(8), 720–726. <https://doi.org/10.3855/jidc.10720>
24. J Pajares, J Gisbert. Helicobacter pylori: su descubrimiento e importancia en la medicina. Rev Esp Enferm Dig. [Internet]. 2006 [citado el 25 noviembre del 2022]; 21(5): 72-79. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v98n10/es\\_punto.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v98n10/es_punto.pdf)
25. Gravina A, Zagari R, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. World J Gastroenterol [Internet].2018 [22 de noviembre del 2022]; 24(29): 3204-3221. Disponible en : DOI: 10.3748/wjg.v24.i29.3204
26. Rojas V, Montagné N. Generalidades del cáncer gástrico. Rev Clin Esc Med [Internet]. 2019[17 de noviembre del 2022];9(2):22-29. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87052>
27. Fischbach W, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori Infection When to Eradicate, How to Diagnose and Treat. Rev Dtsch Arztebl [Internet] 2018 [citado 17 de noviembre de 2022]; 115: 429–36. Disponible en: DOI: 10.3238/arztebl.2018.0429
28. Bosques F, Remes J, González M, Pérez G, Torres J, Abdo J, et al. IV consenso mexicano sobre Helicobacter pylori. Rev. GMX [Internet]. 2017 [16 de noviembre

- del 2022]; 83(3): 325-341. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.05.003>.
29. Fontes L, Martimbianco A, Zanin C, Riera C. N- acetilcisteína como terapia adyudante para la erradicación de *Helicobacter pylori* (revisión). Rev. coc.lib [Internet].2019 [16 de noviembre del 2022]; 2(2): 1-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012357.pub2>
30. Jung S, Thamphiwatana S, Zhang L, Obonyo M. Mechanism of antibacterial activity of liposomal linolenic acid against *Helicobacter pylori*. PloS one [Internet]. 2015 10(3): e0116519. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116519>
31. Goderska K, Agudo S, Alarcón. Tratamiento para el *Helicobacter pylori*: antibióticos y probióticos. Appl Microbiol Biotechnol [Internet]. 2018 [16 de noviembre del 2022]; 102:1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8535-7>
32. Hernández Sampieri, Roberto; et al. Metodología de la Investigación. 2ª. ed. McGraw-Hill. México, D.F., 2001. Pág. 52 - 134.
33. Fontes L, Martimbianco A, Zanin C, Riera C. N- acetilcisteína como terapia adyudante para la erradicación de *Helicobacter pylori* (revisión). Rev. coc.lib [Internet].2019 [16 de noviembre del 2022]; 2(2): 1-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012357.pub2>
34. Haghdoost M, Taghizadeh S, Montazer M, Poorshahverdi P, Ramouz A, Fakour S. Double strain probiotic effect on *Helicobacter pylori* infection treatment: A double-blinded randomized controlled trial. Intern Med [Internet].2017 [22 de noviembre del 2022]; 8(3): 165-171. Disponible en: DOI: 10.22088/cjim.8.3.165
35. Samir W, Reyes R, Arévalo H, Quispe A. Efectividad de las vitaminas C y E como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para *Helicobacter pylori* en una cohorte de la Amazonía Peruana. Rev. colomb. Gastroenterol. [Internet]. 2019 [citado 17 de noviembre de 2022]; 34(3):237-43. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/292>
36. Jung S, Thamphiwatana S, Zhang L, Obonyo M. Mechanism of antibacterial activity of liposomal linolenic acid against *Helicobacter pylori*. PloS one [Internet].

- 2015 10(3): e0116519. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4368202/pdf/pone.0116519.pdf>
37. Xiao-Bei S, Xu-Min Z, Shuai W, Yu L, Shuo Z, Lin-Yu H. Allicin as add-on therapy for *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 [16 de diciembre del 2022]; 25(39): 6025-6040. Disponible en: DOI: 10.3748/wjg.v25.i39.6025
38. Zhang J, Jingzhi M, Dan L, Min Chen M, Jie B, Chenchen F, et al. The efficacy and safety of *Clostridium butyricum* and *Bacillus coagulans* in *Helicobacter pylori* eradication treatment. *Rev md journal*. [Internet]. 2020 [19 de diciembre del 2022]; 99:45 324-347 Disponible en: [//dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022976](http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022976)
39. Wen L, Zhang J, Ling M, Zhe L, Zhang L, Zhang Y, Yang G, Tong Z, Jiu L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. Open access. [Internet]. 2019 [19 de diciembre del 2022]; 366: 15-16 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l5016>
40. Laserna A, Barahona-Correa J, Alba L. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori*: apreciación crítica de la literatura. *Univ. Med.* [Internet]. [19 de diciembre del 2022];2018;59(3). doi: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-3.pylo>
41. I Wu, S Chuah, C Lee, C Liang, L Lu, Y Kuo et all. Five-year sequential changes in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan. *World J Gastroenterol* [Internet].2015 [22 de noviembre del 2022]; 21(37): 10669-10674. Disponible en : DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10669
42. Paz S, Flores L, Lasa J, Zubiaurre I, Infección por *helicobacter pylori*. frecuencia del fracaso del tratamiento de primera línea. *ISSN* [Internet].2020 [citado el 15 de noviembre del 2022]; 80: 111-116. Disponible en URL: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-2-indice/infeccion/#:~:text=Se%20determin%C3%B3%20la%20frecuencia%20de,d e%20fracaso%20terap%C3%A9utico%20fue%2017.3%25>.

43. Ortiz V, Estevez D, Montalvan E., Urrutia S, Israel D, Krishna S, et al. Helicobacter pylori antimicrobial resistance and antibiotic consumption in the low-resource Central America setting. Helicobacter. Epub [Internet]. 2019. [17 de noviembre del 2022] 24(4), e12595. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6619433/pdf/nihms-1025893.pdf>
44. Molina J, Corti R, Doweck J, Mc Nicholl A, Gispert J. Avances recientes en el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. Gastroenterol Latinoam[Internet].2017 [22 de noviembre del 2022]; 47(1): 75-85. Disponible en: <https://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2017/Vol-47-N1/Vol47N1-PDF15.pdf>