

Helicobacter Pylori: Patologías Relacionadas y Conducta Terapéutica

Helicobacter Pylori: Related Pathologies and Therapeutic Behavior

Recepción: 18-08-2017
Aceptado: 08-09-2017

DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ.

COLABORADOR: SR. AARÓN MONTOYA MARÍN

Universidad Internacional de las Américas

Resumen

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gran negativa, relacionada con gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico, que tiene una distribución mundial. Muchos pacientes son asintomáticos. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos de los últimos 5 años, donde la temática principal, estuviera relacionada con las características del microorganismo para producir enfermedad y con los diferentes tratamientos utilizados. Se realizó una búsqueda de las características de la bacteria, los mecanismos patológicos relacionados con las enfermedades, así como los diferentes tratamientos que se han utilizado para valorar el más eficiente. El principal resultado fue que la *Helicobacter pylori*, produce una ureasa, toxinas y lipopolisacáridos, que están relacionados con la patogenia de las enfermedades que produce. Se ha usado para su tratamiento la terapia triple y la cuádruple, sin embargo, logra erradicarlo en diferentes porcentajes, a pesar de la resistencia del



microorganismo a los antibióticos utilizados y la terapia triple es la más usada, aunque se ha visto que la eficacia es mayor en el tratamiento secuencial que en el triasociado.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, patología, conducta terapéutica, tratamiento.

Abstract

Helicobacter pylori is a large negative bacteria, linked to chronic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer, with a worldwide distribution. A literature review of articles from the last five years was carried out, with close attention paid to those whose main focus was related to the characteristics of this microorganism to produce disease, as well as its different treatments. A search was conducted based on the characteristics of the bacteria, the pathological mechanisms related to the diseases, and the most efficient treatments. The main result was that *Helicobacter pylori* produces a urease, toxins and lipopolysaccharides, which are related to the pathogenesis of the diseases it produces. Triple and quadruple therapies have been used for its treatment; thus managing to eradicate it in different percentages. Despite the resistance of the microorganism to the antibiotics used, triple therapy is the most commonly used, although it has been noted that the effectiveness is greater in sequential treatment than in triple therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, pathology, therapeutic behavior, treatment.

Introducción

Planteamiento del Problema

Las enfermedades del aparato digestivo, cada vez son más frecuentes y los síntomas más comunes son los dolores abdominales, la gastritis y el cáncer gástrico.

Rodríguez, (2012, pp. 279-289), explica que el dolor abdominal crónico en niños es una causa común de consulta médica. Existen múltiples factores predisponentes para estas enfermedades, como la alimentación, el estrés y fármacos. No obstante, cada vez es más frecuente que estas se asocien con la

infección de una bacteria llamada *Helicobacter pylori*

Este microorganismo, no produce sintomatología en gran cantidad de pacientes, sin embargo, en otros se ve relacionada con patologías de tanta envergadura como el cáncer gástrico. La infección por *Helicobacter pylori*, afecta a un 50%, aproximadamente de la población mundial, principalmente, en los países subdesarrollados, donde la prevalencia alcanza hasta un 90% de la población adulta, según señalan estudios realizados por diferentes autores como por ejemplo, Axon y Forman. (1997; p. 1430).

Vilella, Ginés y Doiz (2003) plantean que el *Helicobacter pylori* es un microorganismo patógeno del tracto gastrointestinal, es el principal agente etiológico de la gastritis crónica superficial y, un cofactor importante en la etiología de úlcera péptica y linfoma MALT gástrico. La incidencia de la infección es elevada, sin embargo, no todos desarrollan la enfermedad y parece que el tipo de cepa bacteriana, la cual coloniza la mucosa gástrica tiene una función importante y el tipo de cepa aislada puede ser el determinante en el desarrollo de la enfermedad. (p 439)

El cáncer gástrico es multifactorial y está asociado con alteraciones celulares y microambientales de la mucosa gástrica, como resultado de la persistencia de procesos inflamatorios causados, principalmente, por señales intracelulares inducidas por proteínas citotóxicas propias de *Helicobacter pylori*.

No existe actualmente un tratamiento óptimo de primera o segunda línea que logre una erradicación del 100%. El orden terapéutico se debe realizar acorde con el tratamiento inicial y estudios locales de resistencia antimicrobiana. Diferentes autores se refieren a la forma de tratamiento del *Helicobacter*, sin embargo, no se ha logrado el esquema de tratamiento ideal. Ramírez y Sánchez (2009) señala, en un artículo publicado en la Revista de Gastroenterología, Perú, que se han planteado cuatro líneas de tratamiento, sin embargo, se han encontrado algunos factores relacionados con el fracaso del tratamiento de los pacientes infectados con la bacteria, tales como la falta de adherencia de los pacientes al tratamiento y la resistencia a los antimicrobianos utilizados. (p. 158-170)

Gilbert et al. (2013) refieren diferentes recomendaciones sobre la indicación para el

tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, así como las diferentes alternativas de tratamientos para erradicar al microorganismo, sin embargo, existen terapias que no logran erradicarlo, por la resistencia que esta presentado (pp. 341-342).

Por esto, se pretende realizar una revisión sobre las patologías relacionadas con el *Helicobacter pylori*, enfermedades relacionadas y tratamiento, mediante revisión de artículos científicos. Esto lleva al planteamiento de la pregunta orientada a conocer ¿Cuáles son las patologías relacionadas con el *Helicobacter pylori* y nuevas conductas terapéuticas utilizadas?

Se establece como objetivo general analizar las patologías relacionadas con el *Helicobacter pylori* y las nuevas conductas terapéuticas. Los objetivos específicos se elaboran en torno a las características del *Helicobacter pylori* y la patogenia de las enfermedades relacionadas; además, se identifican los diferentes tratamientos y su eficacia; también se valora el mejor esquema de tratamiento para las enfermedades por *Helicobacter pylori*.

Justificación

La mayoría de las infecciones bacterianas del hombre se describieron a comienzos del siglo XX, sin embargo, fue hasta 1981, que se descubre el *Helicobacter pylori*, cuando Warren y Marshall inician un estudio prospectivo, en pacientes de la consulta, sometidos a endoscopia oral. (Warren y Marshall, 1983, p. 1273).

Ese trabajo, realizado en el Royal Perth Hospital de Australia, permite visualizar bacterias helicoidales en la superficie de la mucosa gástrica, el 98 % de las gastritis crónicas y el 80 % con úlcera gástrica, utilizando la tinción de plata de Warthin-Starry.

Malfertheiner, et al. (2007 plantean que la infección por *Helicobacter pylori* prevalece en más de la mitad de la población mundial, es adquirida durante la niñez y persiste por muchas décadas si no es tratada con antimicrobianos. Se acepta actualmente que este microorganismo juega un papel esencial en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y neoplásicas, como el adenocarcinoma gástrico, como han señalado múltiples estudios epidemiológicos (2007, p. 772).

Isaacson y Spencer (1995, 8: pp. 395-397) no solo plantearon la relación de la bacteria con el adenocarcinoma gástrico, sino también con el linfoma gástrico de células B del tejido linfoide asociado con mucosa (Linfoma MALT).

Existen diferentes estudios que exponen como causas de la prevalencia de la enfermedad, la edad de la población y el grado de desarrollo higiénico-sanitario, planteando que la mayoría de la población se infecta en la niñez, (Martín, 2004, pp 251-255). Fujimura, Kawamura, Kato, Tatenó, y Watanabe (2002) señalan que el *Helicobacter pylori* se transmite por medio de agua, asimismo, por alimentos como leche de ganado vacuno y bovino, y carne de cerdo, según estudios epidemiológicos.

Castro, Herrera, Malespín, Ramírez y Une (2014, p 517) señalan que la prevalencia por infección por *H. pylori*, en los países latinoamericanos, es una de las de más altas a nivel mundial, pues alcanza tasas de infección de hasta el 70% de los adultos con gastritis y entre 80% y 90% en pacientes con úlceras pépticas. Prácticamente todas las úlceras pépticas en los países con altas tasas de infección se deben a la infección por *H. pylori* (Madell et al. 2012, p. 240).

El estudio de Najm (2011, pp. 383-384) explica que es difícil tener una tasa de incidencia y prevalencia estable de úlcera. Estados Unidos presentó, en el período 1997-2003, una prevalencia de 4.1% (2% gástrica y 2.1% duodenal) y una incidencia anual entre 0.19 y/o 0.9%. Buzás (2014, p. 8) menciona, en su libro, que el descubrimiento de esta bacteria provoca un cambio en el concepto de la comunidad médica sobre la patogénesis y tratamiento de úlceras pépticas, gastritis crónica, dispepsia funcional y otras condiciones patológicas.

Este autor plantea que el tratamiento contra el *Helicobacter pylori* es relativamente complicado y requiere antibióticos a los que la bacteria es sensible, sin embargo, no se cuenta siempre con datos de sensibilidad, para poner un tratamiento que produzca la erradicación de dicha bacteria.

Sierra, Forero y Rey (2014) señalan que, entre las diferentes terapias para tratamiento, se encuentran la de triple estándar, constituida por un inhibidor de bomba de protones (IBP) y de 2 a 3 antibióticos; además la terapia cuádruple. Sin embargo, la terapia estándar alcanza niveles de erradicación de menos de un 80%, principalmente por el aumento de la

resistencia a los antibióticos, a pesar de todos los esfuerzos por erradicar a este microorganismo.

García (2008) concluye, en su estudio, que los pacientes con linfoma MALT tienen un riesgo de cáncer gástrico 6 veces superior al de la población general (p 66). Rahman et al. (2015) hizo un estudio en Bangladesh, el cual evaluó, mediante serología, la prevalencia de infección por *H. pylori* en la población general y encontró una prevalencia de 92% en 1996 y 71%, en el 2013, para una disminución de un 21%. (p. 553).

Por su parte, Jiang, Liu, Mao, Zhang y Xu (2015) evaluó, por medio de métodos endoscópicos, la prevalencia de infección por el *Helicobacter pylori* en China, en el período comprendido entre el 2003 y el 2012, con un total de 130,000 pacientes, en quienes encontró una disminución de la prevalencia de un 42% en el 2003 a un 24% en el 2012. (P 53).

Características morfológicas

El *Helicobacter pylori*, inicialmente denominada *Campylobacter pyloridis*, es un

bacilo gramnegativo, microaerófilo, con un flagelo dispuesto en un polo, que le permite movilidad. Su forma es de espiral o incluso “tiene forma de S (aproximadamente 0.5 x 3 pm de tamaño)”, Longo (2012, pp. 2442-2443). Existen otras especies del género *Helicobacter* que infectan la mucosa gástrica, pero son infrecuentes.

Brooks, Carroll, Butel, Morse y Mietzner (2011, pp.240-241) mencionan: “*H. pylori es oxidasa y catalasa positivo, tiene una morfología característica, es móvil y es un productor potente de ureasa*”. Se dice que puede cambiar su configuración morfológica a cocoide, con lo que representa un estado inactivo, el cual puede facilitar la supervivencia en las condiciones adversas.

Método

Se realiza una revisión bibliográfica de artículos científicos, relacionados con las patologías que produce el *Helicobacter pylori* y los diferentes patrones de tratamientos utilizados. Las bases de datos revisadas son Scielo, Binmass, Pubmed, Elsevier, Google Académico, seleccionados de acuerdo con los criterios establecidos.

Los criterios de inclusión son los artículos relacionados con la patogenia de la infección, sobre las características del microorganismo y los diferentes tratamientos que se han utilizado para erradicarlo, publicados en los últimos cinco años, tanto en inglés como en español. No se toman en cuenta el sexo ni de la edad de los pacientes. Se excluyen los artículos de más de cinco años referentes a otros aspectos de la enfermedad.

Se analizan 35 artículos, 21 de los últimos cinco años, posteriormente, se clasifican para dar respuesta a los objetivos de la investigación.

Discusión

Jawetz (2013, p 261) explica que el *Helicobacter pylori* es un bacilo en forma curva o espiral, gramnegativo, que presenta múltiples flagelos en un polo, lo que le facilitaría una gran motilidad. Es un microorganismo exigente en su crecimiento, que necesita antibióticos en los medios selectivos usados para su crecimiento, para impedir que otras bacterias puedan crecer, siendo el medio más utilizado medio Skirrow.

El *Helicobacter pylori* necesita un pH óptimo entre 6.0 y 7.0, es catalasa y oxidasa positiva, para crecer y produce una potente ureasa. Produce una proteasa que puede modificar el moco gástrico, lo que disminuye la capacidad de ácido para difundir a través del moco. Las bacterias producen toxinas y lipopolisacáridos, que dañan las células de la mucosa y el amoníaco producido por la actividad de la ureasa puede dañar a las células gástricas.

Brooks, Carroll, Butel, Morse y Mietzner (2013) plantea que casi el 90% de los pacientes con úlceras duodenales y 50 a 80%, de los que producen úlceras gástricas, tienen infección por *Helicobacter pylori* (p. 18).

Hernández, Cabrera, Álvarez y Díaz y colaboradores (2001), en un estudio realizado en Cuba, señalan que este bacilo se puede observar en niños menores de 2 años de edad aparentemente sanos o afectados con diarrea crónica (p. 37).

Pakodi, Abdel, Debreceni y Mózsik (2000) publican, en Francia, un estudio en el cual plantean que los mecanismos por los que el *H. Pylori* infecta al hombre son inciertos, pero si es conocido, que el huésped desarrolla

una respuesta inmune que no es efectiva para eliminar a este microorganismo; pero puede tener un papel esencial en la en la evolución de la infección. (p. 139).

El tipo de cepa bacteriana, que afecta la mucosa gástrica, tiene una función importante en el desarrollo de la enfermedad por *Helicobacter pylori*. Se realizó un estudio, en Ciudad México, durante 18 meses (1997-1999), de 212 muestras de agua analizadas, el cual arrojó que un 21% fueron positivas a *Helicobacter pylori* y un 42%, a la cepa con gen Cag A, confirmada por la técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa). (Mazari, López, Castillo y Ponce de León (2001, pp.458-459).

En estudio publicado por Camacho, en la revista Médica de Costa Rica y Centroamérica (2014), plantea que son varios los factores de riesgo involucrados en la ulcera péptica y el *Helicobacter pylori* ocupa el segundo lugar, con un 3.3%, después de los AINES, con un 3.7%. (p.129).

Patogenia de la infección

La producción de amoniaco aumenta al producir una ureasa, que le permite atravesar

toda la región, donde el pH es sumamente bajo y queda localizada en la región, donde su microhábitat es idóneo para su reproducción. Esto garantiza la perpetuación de la infección. Otro aspecto que facilita su colonización es su hipermovilidad, con la que penetra fácilmente la capa de moco gástrico.

El examen histológico permite constatar que

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, *H. pylori* constituye un factor de riesgo importante para el cáncer gástrico Brooks (2011, pp.240-241).

El microorganismo *Helicobacter pylori*, causante de diferentes patologías señaladas, presenta diferentes factores, que lo hacen patógeno para el hombre. Uno factor de virulencia importante, que se incluye dentro de la patogenia y colonización del bacilo, es relativo a múltiples proteínas como la “proteína de membrana externa (proteínas Hop), ureasa, la citotoxina vacuolante (Vac

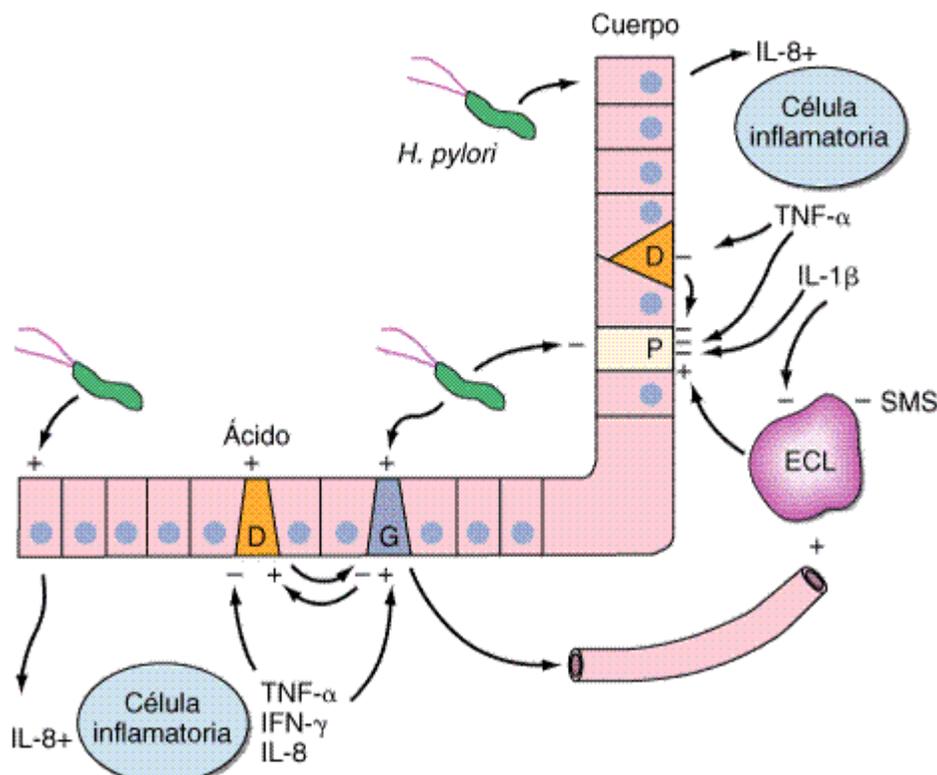
A) y Cag A” Longo (2012, p. 2442.) Esta última es quien contribuye directamente al mayor grado de patogenicidad.

Existe una gran variedad de cepas, basadas en las distintas características como lo menciona Frydman, Davis, Beck y Fox (2015), Diferentes cepas de *H. pylori* expresan una gama distinta de factores de virulencia, lo que resulta en una mayor patogénesis (aumento de los cambios

patológicos en la histología de los tejidos y aumento de la inflamación local) (p 240).

La cepa que posee más virulencia del *Helicobacter pylori* se conoce como la Cag A, la cual se somete a la fosforilación de tirosina intracelular y perturba la señal de la célula huésped, promoviendo la perturbación de las células epiteliales y la carcinogénesis gástrica. “Es capaz de facilitar su residencia gástrica, inducir lesión en la mucosa y evitar los factores de defensa del hospedador”. (Longo, 2012, p. 2443).

Figura 1. Mecanismos por los que *H. Pylori* afecta el parénquima gástrico



Nota: Longo (2012, p 1859.)

D: célula productora de somatostatina, **ECL:** célula de tipo enterocromafina, **G:** célula G, **IFN:** interferón, **IL:** interleucina, **P:** célula parietal, **SMS:** somatostatina, **TNF:** factor de necrosis tumoral.

La imagen detalla las posibles vías que la infección por este bacilo, puede llevar a desarrollar la enfermedad. El proceso de afectación involucra directamente al ácido gástrico.

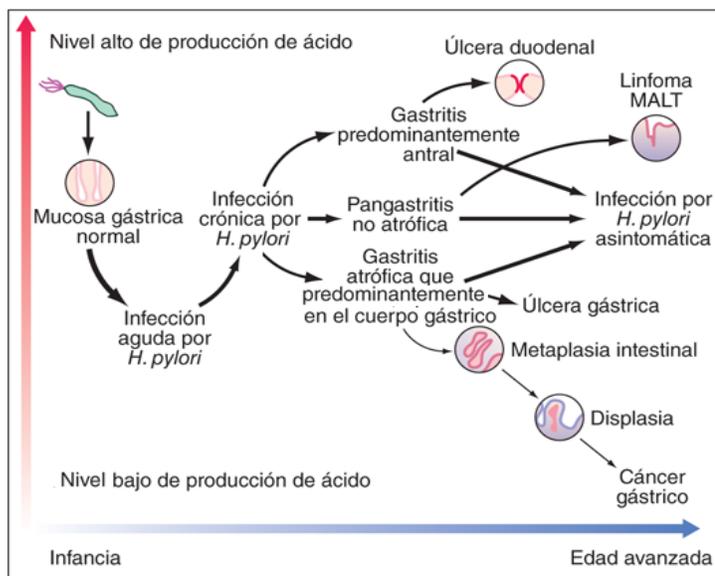
Helicobacter pylori y patologías asociadas

Las principales patologías en las que se puede involucrar la bacteria son la “gastritis

del antro, úlceras duodenales (pépticas), úlceras gástricas y carcinoma gástrico” (Brooks, Carroll, Butel, Morse, y Mietzner, 2011, p 240).

Diferentes estudios señalan: El proceso que involucra a todas las lesiones involucradas y perpetuadas por la bacteria se inician, al dañarse la mucosa, o si las sustancias neutralizadoras del ácido no están presentes en cantidad suficiente. Además, los jugos gástricos pueden irritar e, incluso, desintegrar el revestimiento del estómago o del duodeno, permitiendo la formación de la úlcera y cáncer gástrico. Ministerio de Salud de Chile (2013, pp. 9-24).

Figura 2. Patologías asociadas con H. Pylori



Nota: Longo (2012, p 1859).

La Figura 2 presenta la relación entre la bacteria y los niveles de ácido gástrico, y periodos de edad. Esto resulta, finalmente, en varias alternativas de afectaciones que conlleva la propagación del microorganismo.

Datos epidemiológicos

Millones de personas en todo el mundo están infectadas con *Helicobacter pylori*, pues la infección es muchísimo más frecuente de lo que se piensa. Aproximadamente, el 50% de las personas positivas con *Helicobacter pylori*, en todo el mundo; los países en desarrollo presentan una prevalencia de 80% a 90% (anual del 4% al 15%) y los industrializados, como los Estados Unidos, entre los 35% -40% (anual 0,5%), Mabeku (2016, p 1).

Sólo 10 a 15% de los individuos infectados manifiestan una úlcera péptica evidente; la razón de esta diferencia es desconocida. Los estudios iniciales sugieren que más de 90% de todas las úlceras duodenales están asociadas con *H. pylori*, pero la bacteria está presente en solo 30 a 60% de los individuos que presentan úlceras gástricas y en 50 a 70% de los pacientes con úlcera duodenal (Longo, 2012, p. 1859).

La prevalencia por la bacteria a nivel latinoamericano, *“es una de las más altas en el mundo, alcanzando tasas de hasta el 70% de los adultos con gastritis”* (Salas, 2016). Existe una relación importante entre los niveles de educación, sanidad, salubridad, socioeconómico y la probabilidad de contraer la bacteria.

Relación entre el estrés oxidativo, el NADPH y el desarrollo de la infección por *H. pylori*

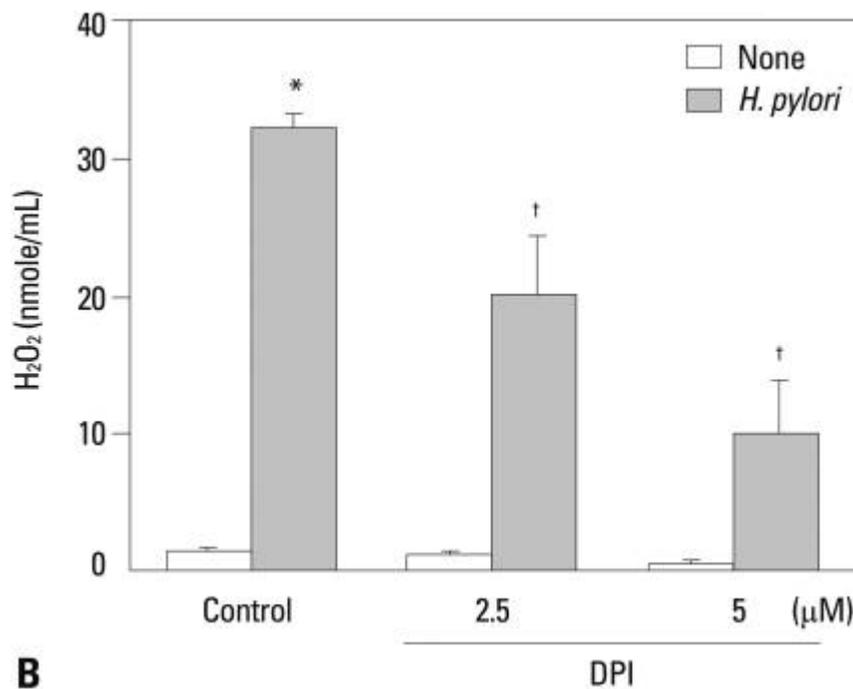
Un estudio realizado en Corea evidencia que la existencia de la NADPH oxidasa, induce la activación y diferenciación de las células epiteliales gástricas. Este proceso es iniciado por la infección con *Helicobacter pylori*, (Cho, Lim, Kim, 2015, p. 1).

El hecho radica en que la presencia de la bacteria en la mucosa gástrica desencadena una serie de eventos moleculares, los cuales llegan a la producción exacerbada de elementos del estrés oxidativo. El mecanismo bioquímico de la activación y perpetuación posee una estructura proteica para su realización, que (Cho, Lim, Kim, 2015, p. 1-2) detalla a continuación:

NADPH oxidasa es un complejo de la membrana enlazada con subunidades (gp91, p22) y las subunidades citosólicas (p67, p47) que produce superóxido tras la activación de la enzima. Un estudio anterior mostró que *H. pylori* activa NADPH oxidasa por la translocación de la proteína de choque térmico 90 β (Hsp) del citosol a la membrana en las células gástricas.

Este estudio también se proponía demostrar que la aplicación de un inhibidor de la NADPH oxidasa puede ser efectivo para evitar la hiperplasia gástrica, que se inicia tras la infección. Por eso, señala: “inhibió la señalización inflamatoria, tal como la activación de proteínas quinasas activadas por mitógenos y la inducción de proteína quimiotáctica de monocitos-1 en células epiteliales gástricas infectados por *H. pylori* mediante la supresión de la producción de ROS”. (Cho, Lim, Kim, 2015, p. 2).

Figura 3. Efecto de Inhibidor de NADPH Oxidasa y niveles de H₂O₂ gástrico



Nota: Cho, Lim, Kim (2015, p 2).

La imagen anterior muestra que los niveles de peróxido de hidrógeno disminuyen al iniciar el control con el tratamiento de inhibidor de NADPH oxidasa (DPI).

Potencia de plantas medicinales contra infección por H. pylori

La bacteria está relacionada, desde la década de 1980, “con la patogénesis de la úlcera gástrica, los linfomas linfoides asociados a mucosa (MALT) y el cáncer gástrico” Zaide (2015, p. 1).

Iniciar el tratamiento empírico antibiótico contra la bacteria posee efectos beneficiosos, pero también se ha dado un incremento en la resistencia a estos. También se involucra la búsqueda de alternativas naturales, para poder mitigar la infección por H. Pylori. No obstante, la medicina natural siempre ha tenido controversia sobre la falta de estudios de sus dosis efectivas o efectos adversos.

Un artículo realizado por alianzas de países como Arabia Saudita, Japón y Pakistán, permitieron investigar los diferentes tipos de plantas que se utilizan en distintas regiones del mundo para sufragar la infección.

Tabla 1. Plantas estudiadas por su uso contra H. Pylori en distintas partes del mundo

Location	Method	Number herbs	Most Active herbs	Reference published
Korea	MIC	Five	<i>Coptidis japonica</i> , <i>Eugenia caryophyllata</i> , <i>Rheum palmatum</i> , <i>Magnolia officinalis</i> , <i>Rhus javanica</i>	Bae <i>et al</i> (1998)
Turkey	MIC	Seven	<i>Cistus laurifolius</i>	Yesilada <i>et al</i> (1999)
Iran	MIC	Six	<i>Trachyspermum copticum</i> and <i>Xanthium brasiliicum</i>	Nariman <i>et al</i> (2004)
Japan	MBC	One	<i>Wasabia japonica</i>	Shin <i>et al</i> (2004)
China	MIC	Thirty	<i>Abrus cantoniensis</i> , <i>Saussurea lappa</i> , <i>Eugenia caryophyllata</i>	Li <i>et al</i> (2005)
Malaysia	MBC	Twenty five	<i>Curcuma longa</i> , <i>Cuminum cyminum</i> , <i>Zingiber officinale</i> , <i>Capsicum anunum</i> , <i>Borago officinalis</i> , <i>Nigella sativa</i> , <i>Origanum vulgare</i> , <i>Glycyrrhiza glabra apofosa</i>	O' Mahony <i>et al</i> (2005)
Taiwan	MIC	Fifty	<i>Paederia scandens</i> , <i>Plumbago zeylanica</i> , <i>Anisomeles indica</i> , <i>Bombax malabaricum</i> , <i>Alpinia speciosa</i>	Wang <i>et al</i> (2005)
Cameron	MIC, MBC	Ten	<i>Ageratum conyzoides</i> , <i>Scleria striatinux</i> , <i>Lycopodium cernua</i>	Ndip <i>et al</i> (2007)
Pakistan	MBC	Fifty	<i>Curcuma amada</i> , <i>Mallotus phillipinesis</i> , <i>Myristica fragrans</i> , <i>Psoralea corylifolia</i>	Zaidi <i>et al</i> (2009)
South Africa	MIC	Five	<i>Combretum molle</i> , <i>Sclerocarya birrea</i> , <i>Garcinia kola</i> , <i>Alepidea amatymbica</i> and a single <i>Strychnos species</i>	Njume <i>et al</i> (2011)
Mexico	MIC	Seventeen	<i>Castella tortuosa</i> , <i>Amphipterygium adstringens</i> , <i>Ibervillea sonora</i> , <i>Pscaliun decompositum</i> , <i>Krameria erecta</i> , <i>Selaginella lepidophylla</i> , <i>Pimpinella anisum</i> , <i>Marrubium vulgare</i> , <i>Ambrosia confertiflora</i> , <i>Couterea latiflora</i>	Robles-Zepeda <i>et al</i> (2011)

MIC: Minimum inhibitory concentration; MBC: Minimum bactericidal concentration

Nota: Zaidi, Muhammad, Usmanhani y Sugiyama (2015, p 4).

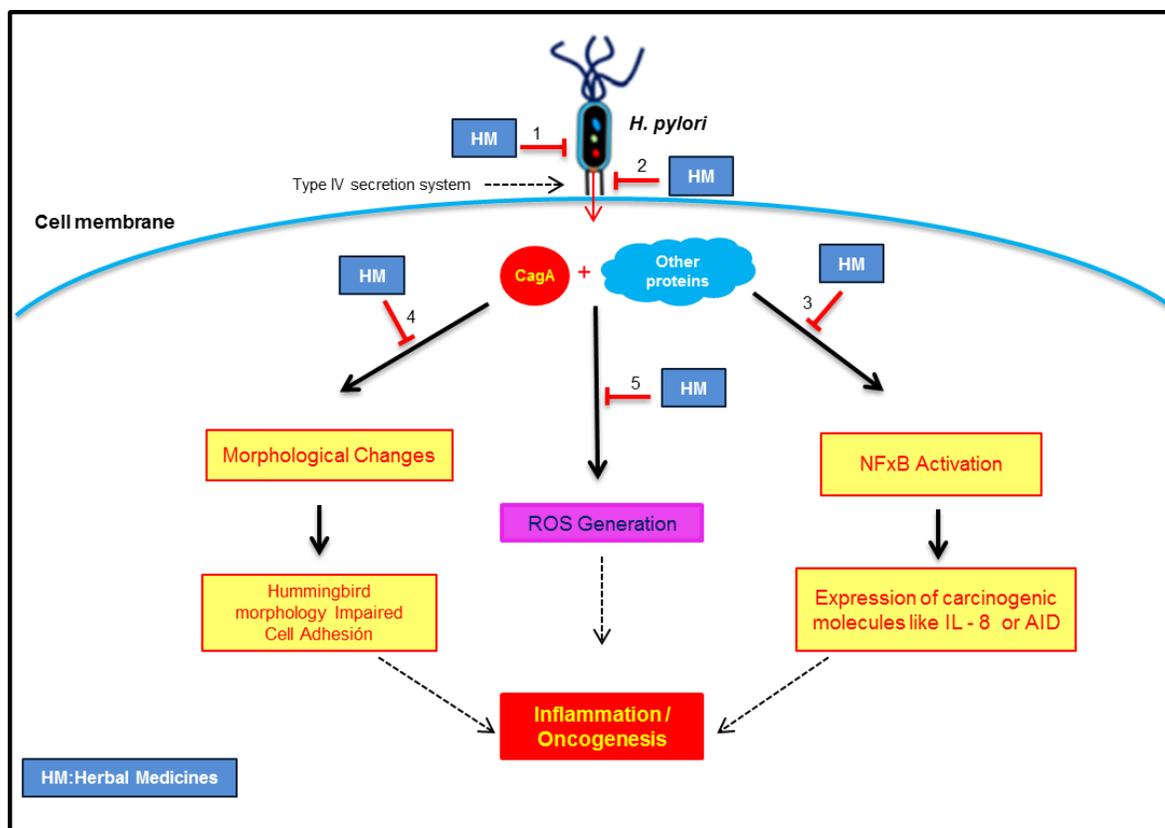
Hay algunas plantas que poseen mucha más actividad antimicrobiana que otras. Por ejemplo: la Wasabi Japónica tiene mucho más efecto benéfico que la misma raíz de Wasabi. En Pakistán de las 25 especies de plantas que se utilizan para trastornos gástricos “fue interesante observar que >50% de las hierbas a la concentración de 500 µg/ml inhibió el crecimiento de todas las cepas de *H. pylori*” (Zaidi, et al, 2015, p. 2).

El extracto de miel pura también presenta mayor efecto bactericida. Por otra parte, se evaluó la posibilidad bactericida del

ajo y la pimienta, pero los resultados no mostraron efectos benéficos sobre la bacteria.

Un estudio realizado en Camerún, demostró que *Eryngium foetidum* (Apiaceae), conocido en el país como “Culantro Coyote”, tuvo actividad antimicrobiana contra cepas de *H. Pylori* “podría ser una rica fuente de metabolitos con actividad antimicrobiana para combatir las infecciones por *Helicobacter pylori*” Mabeku (2016, pp. 1-2). Todo esto ha sido demostrado en los resultados obtenidos en ratas de estudio de laboratorio.

Figura 4. Efecto de los principios activos de las plantas medicinales y su actividad en distintas vías de la infección de *H. pylori*



Nota: Zaidi, et al (2015, p. 3).

La figura anterior muestra que el marcador “HM” es donde las plantas medicinales poseen efecto de inhibición de la vía de patogénesis, que media la infección por la bacteria. 1: Es la actividad antibacteriana, 2: Actividad antiadherente, 3: Inhibición de la expresión de moléculas inflamatorias, 4: Inhibición de la morfología del colibrí o respuesta morfogénica, 5: Inhibición de ROS o estrés oxidativo.

Surge la interrogante ¿Cuál de todas las plantas tiene mayor efecto sobre la infección de la *H. Pylori*? La cúrcuma en ratas “demostró que la inflamación gástrica inducida por *H. pylori* puede reducirse mediante la suplementación de curcumina, mejorando significativamente los síntomas dispépticos y redujo los signos serológicos de inflamación gástrica”. (Zaidi, et al 2015, p 3).

El ginseng rojo coreano (KRG) es otra planta que ha sido estudiada también. “Se ha informado por investigadores coreanos que el KRG mostró un efecto de rescate protector significativo contra la citotoxicidad inducida por *H. pylori*, la inflamación gástrica, la activación de NFκB y el daño al ADN, tanto por estudios *in vitro* como clínicos” (Zaidi, et al, 2015, p. 3).

La púrpura Trombocitopénica Idiopática (ITP) y la relación con la infección por *H. pylori*.

La ITP es un diagnóstico de exclusión, sin embargo, desde 1998, se ha visto una relación en la fisiopatología con la infección por la bacteria. “Los informes clínicos han descrito una resolución espontánea de los síntomas de ITP en aproximadamente el 50% de los pacientes con ITP crónica tras el tratamiento empírico de la infección por *H. pylori*, pero la respuesta parece depender de la geografía”. (Frydman, Davis, Beck y Fox, 2015, p. 1).

La púrpura Trombocitopenia Idiopática “es un trastorno autoinmune en el que las plaquetas son opsonizadas por autoanticuerpos IgG específicos de plaquetas (autoAbs), resultando en la destrucción de

plaquetas dentro del sistema reticuloendotelial” Frydman, Davis, Beck y Fox, (2015, p. 1). Esta puede ser primaria incluyendo infección, enfermedad autoinmune o neoplásica.

Además, obtener la infección por esta bacteria desencadena la probabilidad “la HP contribuye a la patogénesis de la enfermedad digestiva adicional que va desde trastornos de la piel a la aterosclerosis y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, purpura Schönlein-Henoch, anemia perniciosa y púrpura trombocitopénica idiopática inmune”. (Abdollahi, Shoar, Ghasemi y Zohreh, 2015 pp. 2-3).

Los pacientes con ITP en países de Asia Oriental, sitio donde se sospecha mayor patogenicidad, se obtienen mayores posibilidades de expresar anticuerpos positivos contra el gen asociado con citotoxicidad específica de *H. pylori* A (CagA), que es un factor de virulencia relacionado con un mayor riesgo de enfermedades gástricas incluyendo carcinoma.

Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual se lleva a cabo el proceso no está bien

dilucidado. Frydman, Davis, Beck y Fox (2015) señalan:

Los informes han postulado varios mecanismos para el papel de *H. pylori* en ITP incluyendo el mecanismo molecular, el aumento del número de células dendríticas plasmocitoides y la respuesta inmune del huésped a factores de virulencia, incluyendo el gen A de citotoxina asociado a vacuolación (VacA) y el gen A asociado a citotoxina CagA) p. 2.

Ciertos países como Canadá y algunos de Asia recomiendan la erradicación de *H. pylori* en pacientes con ITP, que no responden a tratamientos tradicionales, si resultan positivos para la bacteria o residen en áreas altamente endémicas.

El tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática mostró, por medio de un metanálisis del 2009, que la erradicación de *H. pylori* tiene efecto importante en el recuento de plaquetas. Además, un artículo hace hincapié en el hecho de que, no se ha podido establecer

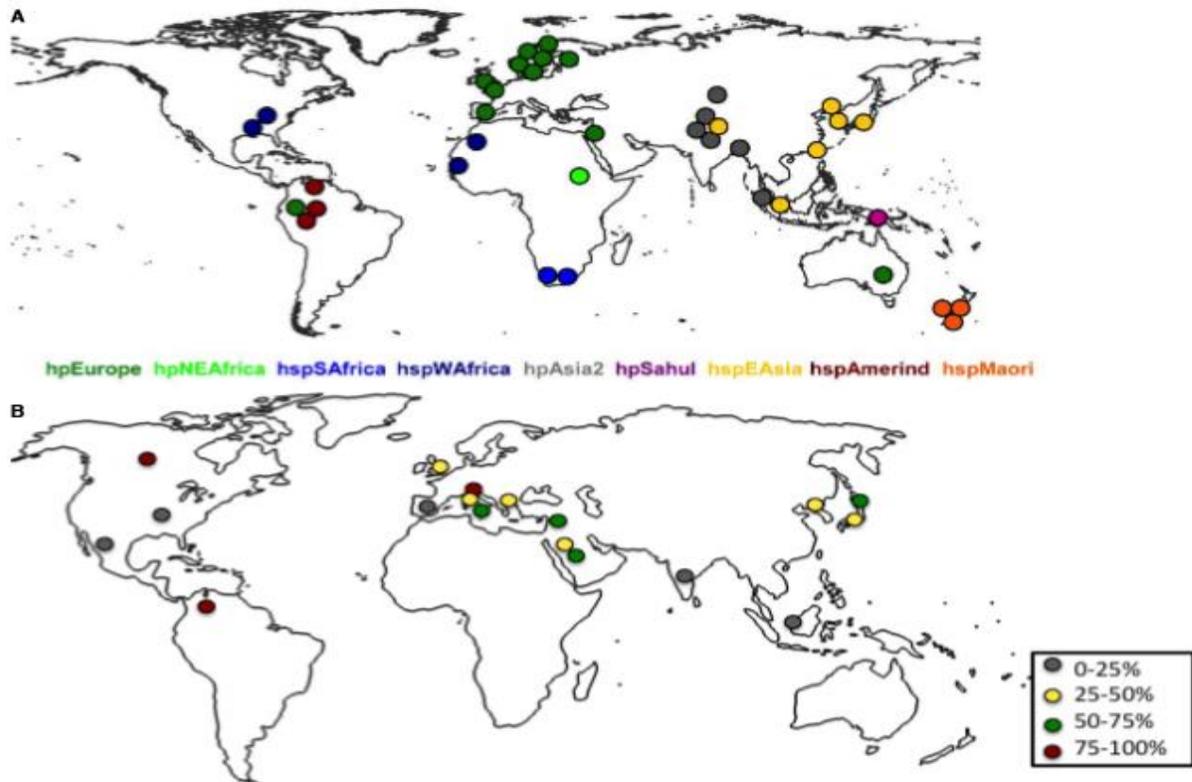
exactamente cuál es el mecanismo definitivo que hace la relación entre la infección por *H. Pylori* y la ITP, debido a la falta de estudios clínicos.

Rol importante de la biogeografía con *H. pylori* y la Púrpura Trombocitopénica Idiopática

La geografía juega un papel determinante en las cepas de la bacteria, ya que depende de su localización en el mapa, pues se correlaciona con las altas o baja tasas de mutaciones y recombinaciones: “Las cepas de *H. pylori* de Asia oriental han sido documentadas como más patógenas, correlacionando con un aumento de la presencia de carcinoma gástrico (entre otras patologías gastrointestinales) en pacientes positivos para *H. pylori* en Asia Oriental (incluidos los países de Japón, Corea, China y Rusia)”. Frydman (2015, p 5).

Los mismos países con alta incidencia de cáncer gástrico, como Japón, presentan zonas de baja incidencia como la parte suroccidental (Okinawa).

Figura 5. Mapa geográfico de regiones de mayor mutación de la H. Pylori



Nota: Frydman, Davis, Beck y Fox (2015, p 16).

La distribución de Cag, en una colección de cepas de *Helicobacter pylori* de diferentes poblaciones del mundo, señala que cada punto indica la fuente de aislamiento de una de las 38 secuencias de Cag analizadas. A son los puntos son codificados por colores, por población o subpoblación. B es la representación de la distribución geográfica de la respuesta plaquetaria, después del tratamiento de erradicación en pacientes adultos positivos para *H. pylori*.

Políticas que respaldan erradicación de *H. pylori* frente a la TPI

La investigación sobre las patologías, que pueden estar relacionadas con la bacteria inicia, desde 1987, con la creación del Grupo

Europeo de Estudio *Helicobacter* (EHSG). Por ejemplo, en 2010, se señala:

En el Informe de consenso de Maastricht IV/Florenca, concluyeron que el ITP es una de las enfermedades extragástricas para las que está indicada la detección y erradicación de la infección por *H. pylori* en las guías actuales (de 2011) de la Sociedad Americana de Hematología reconocen *H. pylori* como una posible etiología para ITP y recomiendan que una prueba más extensa para la infección sea reservada para pacientes que residen en regiones altamente endémicas o exhiben síntomas más allá de la trombocitopenia”. (Frydman, Davis, Beck y Fox, 2015, pp. 7-8).

Regulación de la severidad de la virulencia de *H. pylori* en presencia de déficit de hierro

El vínculo que existe entre la bacteria y la deficiencia del mineral se da porque “las cepas de *Helicobacter pylori* que albergan la oncoproteína CagA aumentan el riesgo de cáncer gástrico, y este riesgo se incrementa en condiciones de deficiencia de hierro.

Demostramos aquí que el agotamiento de hierro induce la morfología coccóide en cepas carentes de *cagA*”. (Noto, Lee, Gaddy, Cover, Amieva y Peek, 2015, pp. 4-5).

Noto, et al (2015, p 2), explicaron que la deficiencia de hierro no solo acelera, sino que aumenta el progreso y desarrollo de la carcinogénesis gástrica, dentro del contexto de la infección por *H. pylori*. Eso se debe a la capacidad para ensamblar el sistema de secreción de Cag, que se acompaña de una mayor expresión y translocación de CagA y un aumento de la producción de IL-8 por células epiteliales gástricas infectadas.

El *H. pylori*, en el contexto de la deficiencia de hierro, acelera el desarrollo de la inflamación, displasia y adenocarcinoma en un modelo animal de cáncer gástrico, que se parece mucho a la enfermedad humana (Noto, et al, 2015, p 5).

La bacteria cambia su configuración de forma espiral a una forma coccóide, cuando se encuentra en estado de depleción de hierro. Sin embargo, no se determina que los cambios en la morfología desempeñen una función de mayor o menor daño a la mucosa gástrica. Por otra parte, existen posibilidades de que se disminuya mucho la virulencia de

la bacteria, utilizando la estrategia clínica de tratar la decadencia de hierro, según la investigación.

Relación entre la presencia de H. Pylori y el síndrome metabólico

El Síndrome Metabólico es una epidemia mundial que afecta actualmente a millones de personas y la infección por *Helicobacter pylori* está presente en cerca del 50% de la población mundial. Sayilar, Celik y Dumlu (2015) publicó una investigación realizada en Turquía, que buscó la posible relación entre el síndrome metabólico y la infección por el microorganismo. Esta investigación contó con 200 pacientes con dispepsia, a quienes se les iba a practicar una endoscopia, de los cuales el 78% tenían H. Pylori.

Sayidar indica que algunas características generales que se encontraron en el estudio (2015) son:

Presiones arteriales sistólica y diastólica media y el índice de masa corporal fueron significativamente mayores en los individuos HP (+) que en los individuos HP (-). Con respecto a los criterios de Síndrome Metabólico

la glucosa en plasma en ayunas, la insulina, la resistencia a la insulina, las lipoproteínas de muy baja densidad y niveles de triglicéridos también fueron mayores en el grupo HP (+) (p. 4).

Un hallazgo muy importante es que la H. Pylori es un factor de riesgo para el desarrollo de Síndrome Metabólico, a largo plazo, por su relación con la producción de inflamación crónica. Otro aspecto importante es que la forma de diagnóstico Gold Standard para la infección por la bacteria es el estudio histológico de tejido de la mucosa gástrica.

El proceso molecular por el cual se desarrolla esta relación es el siguiente:

La secreción de interleucina (IL)-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la proteína C reactiva (PCR), IL-1 β , IL8, interferón gamma, el angiotensinógeno, los radicales de oxígeno reactivos que se acumulan debido a una infección estimulan leucocitos y macrófagos. En particular, el TNF- α inhibe fuertemente la captación de glucosa mediada por insulina en un proceso crónico.

Los adipocitos en el tejido adiposo intraabdominal y visceral secretan moléculas señaladas llamadas adipocinas y citoquinas y marcadores inflamatorios. El aumento de la actividad lipolítica en los tejidos adiposos acelera la secreción de ácidos grasos libres, mientras que el aumento de los ácidos grasos libres reduce la actividad de la insulina en el músculo, el hígado y otros tejidos”. (Sayilar, Celik y Dumlu, 2015, pp. 1-2).

Efectos del *Lactobacillus Plantarum* contra *Helicobacter pylori*

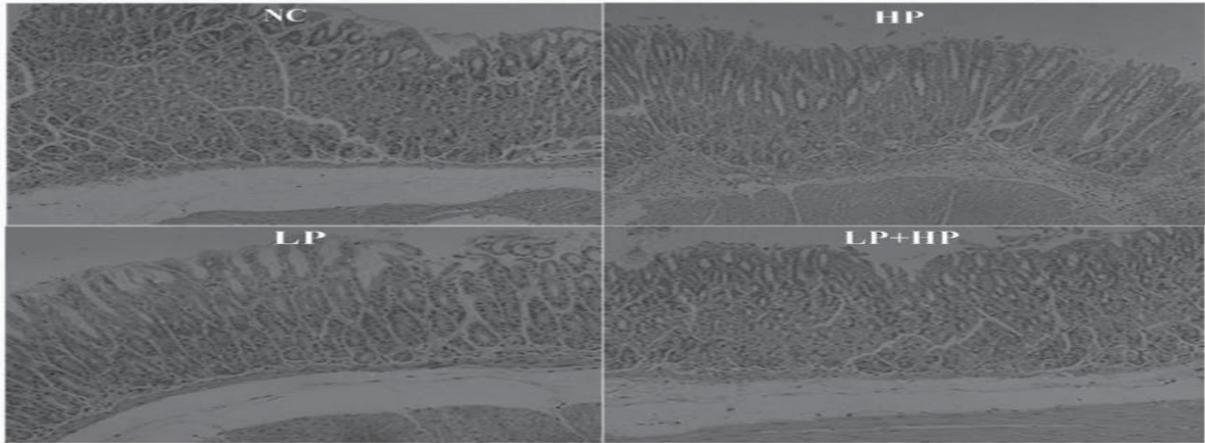
Un estudio realizado, en el Colegio de las Ciencias de la Vida de la Universidad de Nanchan de China, se enfocó en el efecto protector que posee la implementación del

Lactobacillus Plantarum sobre la infección por dicha bacteria y el autor explica:

Funciona como un agente protector contra la inflamación de la mucosa gástrica y la alteración de la microbiota gástrica inducida por *H. pylori* en un modelo de ratón y previno el aumento de citocinas inflamatorias (por ejemplo, IL-1 β e IFN- γ) e infiltración de células inflamatorias en la lámina propia gástrica. (Pan, et al, 2016, p. 1).

Una estrategia que plantea la investigación es la administración de probióticos por vía oral, porque el mantenimiento estable de la microbiota gástrica e intestinal es sumamente importante para poder evitar su desequilibrio y, de este modo, disminuir las posibilidades de ciertas enfermedades como la intestinal inflamatoria.

Figura 6. Imagen histológica de la mucosa gástrica de ratones



Nota: Pan, et al (2016, p 1).

La figura muestra las distintas reacciones con *Lactobacillus Plantarum* (LP) y *Helicobacter Pylori* (HP) en la mucosa gástrica de los roedores.

Efecto de los suplementos de vitamina C y E en la erradicación de la infección de *H. Pylori*

Otra investigación, realizada en Turquía por Demirci, et al. (2015), con 400 pacientes diagnosticados con la infección por la bacteria, realizó la prueba para comprobar si administrar suplementos de las vitaminas citadas en combinación con terapia antibiótica triple (amoxicilina, claritromicina y lansoprazol) o cuádruple (amoxicilina, claritromicina, lansoprazol y subcitrate de

bismuto) tiene algún resultado que potencie o haga sea más rápida la erradicación de *Helicobacter Pylori*.

Los resultados demostraron que estos suplementos en las “terapias no proporcionan una ventaja adicional para lograr significativamente mayores tasas de erradicación de *H. pylori*” (Demirci, et al, 2015, p. 4). El estudio no valoró la resistencia a antibióticos, la posibilidad de positividad de CagA o el estudio de TAC, no obstante, se compararon los índices de erradicación en un paciente con terapia antibiótica únicamente y se llegó a la conclusión citada.

Erradicación de Helicobacter Pylori

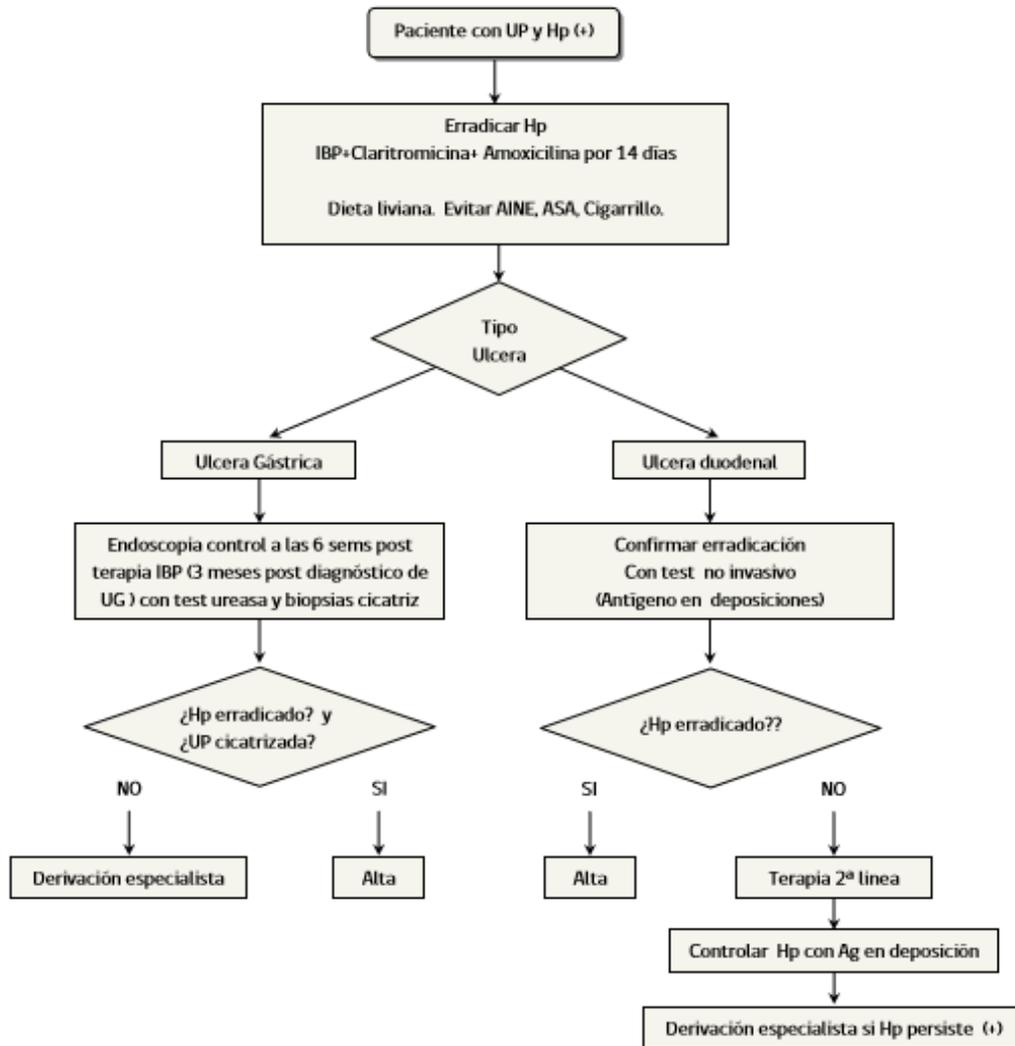
Existen numerosos libros, revistas, guías e incluso artículos que recopilan diversa evidencia para poder tratar y erradicar la bacteria, muchos son basados en esquemas terapéuticos mundiales, y no valoran las tasas de resistencia a antibióticos de una región en específico. Por ejemplo, en Costa Rica *“la tasa de resistencia a la claritromicina es de 5-6%, la terapia consta, además, de omeprazol y amoxicilina por 7 a 14 días”*. Salas (2016, p 193). Por ello, el médico tratante debe conocer y valorar dichas tasas, con el fin de lograr seguridad y eficacia farmacológica.

Salas et al, (2003 pp. 57-58), en un estudio realizado en el Hospital Rafael Ángel

Calderón Guardia, aplicaron tratamiento a 267 pacientes con triple antibiótico, basado en Amoxicilina 1 gramo, dos veces por día; Claritromicina 500 mg, dos veces por día, y Omeprazole 20 mg, dos veces por día, durante 10 días, y se obtuvo la erradicación de la infección por Helicobacter pylori en el 84.7 % de los pacientes que cumplieron tratamiento.

Otro estudio fue realizado, durante enero del 2012 y el 5 de mayo del 2014, aplicando amoxicilina, claritromicina más IBP, de 7 a 14 días, a un 35.1% de pacientes y al 54.8 %, la cuádruple terapia, que consistió en amoxicilina, claritromicina, metronidazol más IBP durante 10 días. Sin embargo, al comparar los resultados, no hubo diferencias significativas.

Figura 7. Algoritmo de terapia en pacientes con H. Pylori Positiva (confirmada por ureasa y/o biopsia).



Nota: Ministerio de salud de Chile (2013, p. 5).

El algoritmo anterior muestra el trayecto que se puede tomar en las diferentes circunstancias de úlceras pépticas y su posible presencia de *H. Pylori*

Tabla 2. Resumen del tratamiento para erradicación de la bacteria con dosis y grados de recomendación

Tópico	Recomendaciones	Grado de Recomendación
Tratamiento de primera línea para erradicación del <i>Helicobacter pylori</i>	<p>Inhibidor de la bomba de protones.</p> <p>Dosis estándar cada 12 horas.</p> <p>Claritromicina. 500 mg cada 12 horas</p> <p>Amoxicilina 1g cada 12 horas</p> <p>O Metronidazol (en alergia a la Penicilina). 500 mg cada 12 hrs (16)</p>	A
	<p>El tratamiento de 14 días es más efectivo que el de 7 días.</p> <p>Nivel de evidencia 1</p>	A
Tratamiento de erradicación de segunda línea del Hp	<p>Terapia cuádruple por 7 a 14 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> -IBP (c/12horas). -Bismuto (120 mg c/6 horas). -Metronidazol (250 mg c/6 horas) -Tetraciclina (500 mg c/6 horas) <p>Nivel de evidencia 2</p> <p>Alternativa:</p> <p>Cambiar el esquema IBP-Claritromicina-Amoxicilina por IBP-Claritromicina-Metronidazol (5). Nivel de evidencia 2</p>	B
Manejo de los pacientes usuarios de AINEs	<p>la erradicación del <i>Hp</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</p> <p>el tratamiento de erradicación más IBP permanente, en pacientes usuarios crónicos de AINEs, es mejor que la erradicación del <i>Hp</i> en prevenir la recurrencia de úlcera o sangrado.</p> <p>Nivel de evidencia 1</p>	A

Derivación al especialista	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. Nivel de evidencia 3	C
----------------------------	--	---

Nota: Ministerio de Salud de Chile (2013, pp. 31-32).

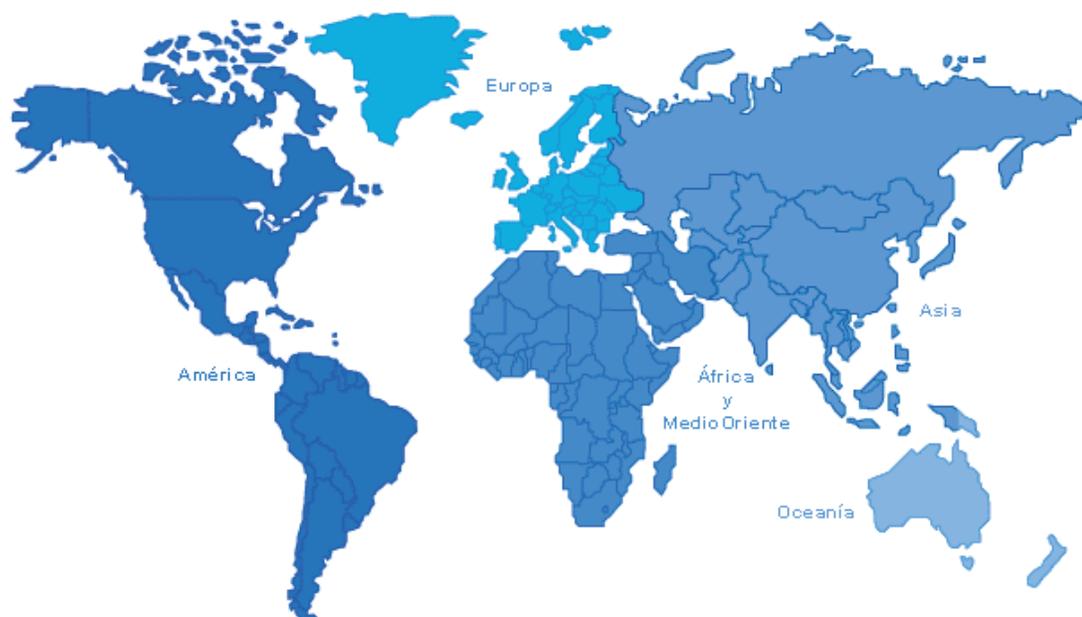
El cuadro previo resume, de forma simple, las posibilidades de líneas para el tratamiento de la bacteria, además, el tipo de fármaco, la dosis y el tiempo de indicación. Se incluye una columna con los grados de recomendación que van desde el A y hasta el C. con lo cual se obtiene la información que posee verdadera e importante evidencia científica.

Ramírez, Mercado, Tres Palacios, Ávila y Otero (2012), analizaron la resistencia del *Helicobacter pylori* a Tetraciclinas, encontrando que la prevalencia en Norte América es de 1%; 8%, Asia 5%, en Centro América y Suramérica y 2%, en Europa. Esta resistencia es dada a una triple mutación en el gen 16S rDNA (pp. 219-220).

Este estudio coincide con otros analizados, los cuales plantean que ha sido muy difícil erradicar a la bacteria, por la

resistencia antibiótica, la poca adherencia al tratamiento y el uso indiscriminado de los antibióticos. La resistencia, en el caso de las tetraciclinas, aumentó después del primer tratamiento con este antibiótico.

Figura 3. Prevalencia de la resistencia mundial de *H. pylori* frente a tetraciclina



Nota: Ramírez, et al. (2012, p.224)

Otro de los fármacos usados en el tratamiento de rescate del *H. pylori* es la Levofloxacina, sin embargo, se ha encontrado una resistencia de 42.86% en Asia; un 18.4 %, Europa; un 23.08%, en Sudamérica; un 23.08%, en África y un 31.03%, en Norteamérica. La resistencia ha aumentado por mutaciones en el QRDR (*quinoloneristance-determining región*) del *gyrA*. (Villavicencio A. y colaboradores, 2017, p 19).

El estudio plantea, además, que es importante conocer la resistencia de los fármacos a utilizar en esa región, para

poder erradicar el 100 % del *Helicobacter pylori*, ya que la terapia con metronidazol y claritromicina, va perdiendo eficacia por la resistencia y, en algunas ocasiones, levofloxacino también.

Se recomienda la triple terapia estándar con claritromicina (500 mg dos veces por día), como tratamiento de primera línea en zonas con resistencia a claritromicina, menor del 15 al 20%; IBP y metronidazol (500 mg dos veces por día) o amoxicilina (1 gramos dos veces por día), durante 7 a 14 días; la terapia cuádruple, con bismuto (120 mg cuatro

veces al día) como alternativa; mientras que se recomienda como segunda línea la terapia triple, con levofloxacino (500 mg dos veces por día).. (Malfertheiner, et al, 2012, pp. 657-658)

Conclusiones

El *Helicobacter pylori* es un bacilo, gran negativo, en forma espiral, con motilidad, por medio de múltiples flagelos en un polo, catalasa y oxidasa positiva, que necesita un pH entre 6.0 a 7.0, para crecer y produce una potente ureasa, la cual puede modificar el moco gástrico y dañar a las células gástricas. Además, produce toxinas y lipopolisacáridos que pueden dañar las células de la mucosa.

La producción de amoníaco aumenta con la producción de la ureasa, que permite atravesar toda la región donde el pH es bajo y se localiza en una zona donde se perpetúa la infección

El 90% de los pacientes con úlceras duodenales y 50 a 80% de los que producen úlceras gástricas, tienen infección por *Helicobacter pylori*. Este microorganismo, puede afectar a personas

de todas las edades, incluyendo niños menores de 2 años.

La cepa que posee más virulencia del *Helicobacter pylori* es la CagA, la cual se somete a la fosforilación de tirosina intracelular y perturba la señal de la célula huésped, promoviendo la perturbación de las células epiteliales y la carcinogénesis gástrica.

Uno de los factores de virulencia importantes que se incluyen dentro de la patogenia y colonización del bacilo, son múltiples proteínas como la “proteína de membrana externa (proteínas Hop), ureasa, la citotoxina vacuolante (Vac A) y Cag A”.

Tiene los factores de virulencia idóneos para que logre la patogenia e infección característica y de esta forma se desarrolle la úlcera péptica que es, por mucho, la patología más común. El mecanismo molecular más importante, que desencadena la bacteria para lograr su afectación está mediado por la IL-8 y en estadios avanzados causa la inflamación crónica.

Hay un estudio sobre una relación entre la deficiencia de hierro y la bacteria, debido a las cepas que albergan la CagA y su aumento de riesgo de cáncer gástrico; este refiere la deficiencia de hierro, además de un aumento en la producción de IL-8, por las células gástricas infectadas.

Existen diferentes terapias para atacar la bacteria, desde las formas naturales y hasta los complejos esquemas antibióticos, que se usan a nivel hospitalario. Sin embargo, la terapia depende del estatus económico, social y cultural de cada país. Por ello, algunos países se la han ingeniado para probar la probabilidad de la utilización de plantas para el combate de la infección, tal como la Wasabi Japónica, miel de abejas, ajo y pimienta, culantro coyote, carcamana y el ginseng rojo coreano.

El que ha presentado mayor efecto bactericida es el extracto de miel de abejas. Otras plantas han arrojado buenos resultados, en estudios en ratas.

Existen numerosas evidencias científicas, que respaldan el uso del tratamiento médico, como lo más eficaz y seguro, para poder llevar a cabo la

erradicación de *H. Pylori*. En los diferentes esquemas utilizados, se habla sobre la terapia triple, que incluye un IBP y dos antibióticos, claritromicina y amoxicilina, hasta la terapia cuádruple.

Los esquemas de tratamiento, a nivel mundial, generalmente no valoran la resistencia a los antibióticos de una región, específica. Por ejemplo, en Costa Rica la resistencia a la claritromicina se encuentra entre un 5-6%, sin embargo, la terapia usada, contiene este fármaco, más un IBP y amoxicilina.

Uno de los tratamientos, más utilizados con Amoxicilina, 1 gramo, dos veces por día, Claritromicina 500 mg dos veces al día y Omeprazole 20 mg dos veces al día durante 10 días, sin embargo, el número de días, varía en diferentes países.

También está la terapia cuádruple basada en amoxicilina, claritromicina, metronidazol más IBP, durante 10 días, pero al comparar los resultados, no hubo diferencias significativas. Otro de los antibióticos usados es la tetraciclina, que tiene una resistencia en 1%, en Norte América; 8%, para Centro América;

Suramérica, 8%; Asia 5% y 2% , Europa; resistencia es dada a una triple mutación en el gen 16S rDNA.

La Levofloxacino, que ha utilizado en el tratamiento de rescate, se halla dentro de las quinolonas, sin embargo, se ha encontrado una resistencia de 42.86%, en Asia; un 18.4 %, Europa; a 23.08%, Sudamérica; 23.08%, en África y 31.03%, en Norteamérica; pero la resistencia ha aumentado por mutaciones en el QRDR

(*quinoloneresistance-determining región*) del *gyrA*.

No existe un esquema ni tampoco la duración, que erradique el 100 % de la infección del *Helicobacter pylori*, ya que esto depende de varios factores como la zona específica donde resida el paciente; la resistencia del microorganismo, la adherencia al tratamiento. La eficacia de la terapia triple estándar ha disminuido

Referencias

- Abdollahi, A., Shoar, S., Ghasemi, S. y Zohreh, Y. (2015). Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for idiopathic thrombocytopenic purpura in children? *Annals of African Medicine* , 6 (14), 177 – 181. Recuperado de: <http://www.annalsafmed.org/article.asp?issn=15963519;year=2015;volume=14;issue=4;spage=177;epage=181;aualast=Abdollahi>
- Axon A y Forman D. (1997). *Helicobacter gastroduodenitis: A serious infectious disease.* *BMJ*, 17 (315). 1427 - 1432. Recueprado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2126734/pdf/9167554.pdf>
- Brooks, G, Carroll, K., Butel, J., Morse, S. y Mietzner T. (2013). *Microbiología Médica*, México: Mc Graw Hill.
- Brooks, G., Carroll, K., Butel, J., Morse, S. y Mietzner T. (2011). *Jawezt, Melnick y Adelberg. Microbiología Médica.* México: Mc Graw Hill.

- Buzás, M. (2014) *Helicobacter pylori*-A worldwide perspective. Hungría: Bentham e Books.
- Camacho, J. (2014). Ulcera Péptica. Gastroenterología. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI (609) 129-134. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/609/art21.pdf>
- Castro, S., Herrera, D., Malespín, W., Ramírez, V. y Une, C. (2014) The geographic origin of *Helicobacter pylori* isolated from Costa Rican patients. *Journal Gut Microbes*, 5(4) 517-521. DOI: 10.4161/gmic.32148
- Cho, S., Lim, J. y Kim, H. (2015). Diphenyleiodonium Inhibits Apoptotic Cell Death of Gastric Epithelial Cells Infected with *Helicobacter pylori* in a Korean Isolate. *Yonsei Med J*, 56(4): 1150–1154. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.4.1150.
- Daly, J. et al. (2000). Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*. 190 (5). 562-563. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801023>
- Demirci, H. et al. (2015). Influence of vitamin C and E supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol*, 25 (6) 456-460. DOI: 10.5152/tjg.2015.0233.
- Frydman, G., Davis, N., Beck, P. y Fox, J. (2015). *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography . *Helicobacter*, 20 (4) 239- 251. DOI: 10.1111/hel.12200
- Fujimura, S., Kawamura, T., Kato S., Tateno, H., y Watanabe A. (2002). Detection of *Helicobacter pylori* in cow's milk. *Lett Appl Microbiol* 35 (6), 504-507. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460433>

- García, A. (2008). Adenocarcinoma esofágico y esófago de Barrett. Adenocarcinoma gástrico y *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología*, 31 (4), 66-69. DOI: 10.1016/S0210-5705(08)76633-0
- Isaacson, P y Spencer J. (1995). The Biology of low grade MALT lymphoma. *Journal Clinical Pathology*. 48 (5), 395-397. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC502609/>
- Jiang, J., Liu, Q., Mao, X., Zhang, H. y Xu, S. (2015). Downward trend in *H. pylori* infection and corresponding changes of often-seen upper gastrointestinal diseases in Southeastern China in last decade. *Gastroenterology*. Springerplus, 5(1): 1601. DOI: 10.1186/s40064-016-3185-2
- Longo, D. (2012). Harrison. Principios de Medicina Interna. México. Mc Graw Hill.
- Malfertheiner P, et al. (2007). Management of *Helicobacter pylori* infection TheMaastrichtIV/FlorenceConsensusReport. The European *Helicobacter* Study Group (EHSg). *BMJ* 61(5), 646-664. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>
- Mazari, M., López, Y., Castillo, G. y Ponce de León, S. (2001). *Helicobacter pylori* and other enteric bacteria in freshwater environments in Mexico City. *Arch Med Res*, 32 (5) 458-467. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578764>
- Ministerio de Salud de Chile. (2013). Guía Clínica AUGE. Tratamiento de erradicación de *Helicobacter Pylori* en el paciente con úlcera péptica. Recuperado de: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Helicobacter-Pylori-en-paciente-con-%C3%BAlcera-p%C3%A9ptica.pdf>
- Najm W. (2011). Peptic Ulcer Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice, 38 (3), 383-394. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2011.05.001>

- Noto J., Lee, J., Gaddy, J., Cover, T., Amieva, M. y Peek R. (2015). Regulation of *Helicobacter pylori* Virulence Within the Context of Iron Deficiency. *The Journal of Infectious Diseases*, 211(11), 1790 – 1794. DOI: 10.1093/infdis/jiu805
- Pakodi, F., Abdel, O., Debreceni, A. y Mózsik, G. (2000). *Helicobacter pylori*, one bacterium and broad spectrum of human disease, an overview. *Journal of Physiology-Paris*, 94(2), 139-152. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(00\)00160-1](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(00)00160-1)
- Pan, M., et.al. (2016). Changes in gastric microbiota induced by *Helicobacter pylori* infection and preventive effects of *Lactobacillus plantarum* ZDY 2013 against such infection. *American Dairy Science Association*, 99(2), 970-981. DOI: 10.3168/jds.2015-10510.
- Rahman, M., et al. (2015). Seroprevalence trend of *Helicobacter pylori* infection among adult population in a highly endemic area of South Asia. *Gastroenterology*. 148(4), 553-554.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(15\)31860-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(15)31860-6)
- Ramírez, A y Sanchez, R. (2009). *Helicobacter pylori* 25 años después (1983-2018): Epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Gastroenterología*, 29 (2) 158-170. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292009000200008
- Ramírez, P., Mercado. M, Tres Palacios, A., Avila, J. y Otero, W. (2012). Estado actual de la resistencia de *Helicobacter pylori* a tetraciclina: revisión sistemática de la literatura. *Universitas Scientiarum*, 17 (2), 216-229. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v17n2/v17n2a08.pdf>
- Salas R., et al. (2003). Erradicación de *Helicobacter pylori* mediante triple terapia (Amoxicilina, Claritromicina y Omeprazole), en pacientes con *Helicobacter pylori*

del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia. Revista Acta Médica Costarricense, 45 (2) 57-61. Recuperado de: <http://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/15085>

Salas, L. (2016). Actualización de Manejo Infección por Helicobacter Pylori en Atención Primaria. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII,(618) 193 - 195. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc161zm.pdf>

Sampliner R. (1999). Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: Is there progress in the face of increasing cancer incidence? Annals of Internal Medicine. 130(1):67-9. Recuperado de: <http://annals.org/aim/article-abstract/712448/adenocarcinoma-esophagus-gastric-cardia-progress-face-increasing-cancer-incidence>

Sayılar, E., Celik, B. y Dumlu, S. (2015). Relationship between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome. Turk J Gastroenterol, 26 (6), 468-73. DOI: 10.5152/tjg.2015.0197

Sierra, F., Forero, J. y Rey, M. (2014). Tratamiento ideal del Helicobacter pylori: una revisión sistemática. Revista de Gastroenterología de México, 79 (1) 28-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.03.003>

Vilella, A., Ginés, A. y Dolza C. (2003). Linfoma Gástrico tipo MALT. Medicina Clínica. 120 (9), 349-352. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-linfoma-gastrico-tipo-malt-13044221>

Villavicencio, N. Trespalacios, A. y Salgado, J. Eficacia de la terapia triple y cuádruple en helicobacter pylori y descripción de la resistencia a los principales antimicrobianos. Revista científica INSPILIP 1 (2) 1-25. Recuperado de: <http://www.inspilip.gob.ec/?p=1178>

Warren, J. y Marshall, B. (1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 321 (8336) 1273-1275.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92719-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92719-8)

Zaidi, S., Muhammad, J., Usmanghani, K. y Sugiyama, T. (2015). Pharmacological ins and outs of medicinal plants against *Helicobacter pylori*: A review. *Pak. J. Pharm. Sci*, 28(3), 1171 – 1176. Recuperado de: <http://www.pjps.pk/wp-content/uploads/pdfs/28/3/Supplementary/25-SUP-238.pdf>

*Contacto: honorio_56@yahoo.com

jamm249@gmail.com