UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

"EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*"

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACEUTA

AUTOR: LÍA CRISTINA ANGUISACA ARÉVALO

DIRECTOR: LIC. LENYS MARGARITA BUELA SALAZAR, MSc

CUENCA – ECUADOR

2019

Yo me gradué en los 50 años de la Cato!

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

"EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*"

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACEUTA

AUTOR: LÍA CRISTINA ANGUISACA ARÉVALO

DIRECTOR: LCDA. LENYS MARGARITA BUELA SALAZAR MSc.

CUENCA - ECUADOR

AÑO 2019

DECLARACIÓN:

Yo me gradué en los 50 años de la Cato!

Yo, **LÍA CRISTINA ANGUISACA ARÉVALO** declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado la totalidad de las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento; y eximo expresamente a la **UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA** y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales.

La **UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**, puede hacer uso de los derechos correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la ley de propiedad intelectual, por su reglamento y normatividad institucional vigente.

f) …….
Autor/a: LÍA CRISTINA ANGUISACA ARÉVALO
C.I.: 0104084793

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

Lic. Lenys Margarita Buela Salazar MSc**.**

DOCENTE DE LA UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR.
De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado "**EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓN POR HELOCOBACTER PYLORI"**, realizado por ANGUISACA ARÉVALO LÍA CRISTINA**,** ha sido revisado y orientado durante su ejecución por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta normas éticas de investigación, por lo que esta expedito para su sustentación.

Cuenca, diciembre de 2019.

f) …….
Tutor/a: Lic. Buela Salazar Lenys Margarita MSc.

DEDICATORIA

El Presente trabajo está dedicado a mi familia por haber sido mi apoyo a lo largo de mi carrera universitaria que gracias a sus consejos y palabras de aliento he salido adelante, de manera espacial dedico a mi hermana Lily al igual que mi cuñado Ángel Ortiz.

A mi esposo por su amor paciencia y comprensión, por estar acompañándome y animándome a seguir adelante de todo corazón mil gracias a todos los amos mucho.

EPÍGRAFE

La felicidad del cuerpo se funda en la salud; la del entendimiento en el saber.

Tales de Mileto (500 a.c)

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme la vida y protegerme durante todo mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida. De manera especial a mi tutora Lic. Lenys Margarita Buela Salazar MSc. gracias por su apoyo, motivación, capacidad y conocimiento para guiarme en el desarrollo de mi proyecto de investigación. A la Universidad Católica de Cuenca y a sus docentes por abrirme las puertas y poder ser parte de ella y formarme profesionalmente.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

H. pylori: *Helicobacter pylori*

PTI: Púrpura trombocitopénica inmune

HpaA: Adhesina A del *Helicobacter pylori*

BabA: Adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo

SabA: Adhesina de unión al ácido siálico

OipA: Proteína inflamatoria externa

VacA: Citotoxina vacuolizante

TLR: Receptores de Tipo Toll

CagPAI: Islas de patogenicidad cag

ADN: Ácido desoxirribonucleico

GCA: Gastritis crónica atrófica

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 1

2. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN 2

3. JUSTIFICACIÓN 4

4. PREGUNTA O HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN 4

5. OBJETIVOS 4

5.1 Objetivo General: 4

5.2 Objetivos Específicos: 4

6. MARCO METODOLÓGICO 5

CAPÍTULO I 6

7. Características microbiológicas del *Helicobacter pylori* 6

7.1 Hábitat 8

7.2 Factores de virulencia 8

7.2.1 Factores de virulencia asociados con ambiente de alta acidez 9

7.2.2 Factores de virulencia asociados con la colonización de superficies epiteliales 11

7.2.3 Factores de virulencia que contribuye al daño de la mucosa gástrica 12

CAPÍTULO II 13

8. Enfermedades asociadas al *Helicobacter pylori* en el hombre 13

8.1. Enfermedades del sistema digestivo 13

8.2. Enfermedades en otros sistemas de órganos 17

CAPÍTULO III 22

9. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* 22

9.1. Factores que aumenta el riesgo de la infección por *Helicobacter pylori* 22

9.2. Vías de transmisión 22

9.3. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*.....23

9.4. Prevalencia serológica del *Helicobacter pylori* en individuos asintomático..28

9.5. Relación de la infección por *Helicobacter pylori* con factores sociodemográficos.....29

9.6. Realación de la infección por *Helicobacter pylori* con hallazgos endoscópicos.....30

10. CONCLUSIONES 31

11. RECOMENDACIONES 32

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 33

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:
Helicobacter pylori se considera un peligro para la salud pública mundial ya que coloniza la mucosa gástrica de casi la mitad de la población mundial. Este bacilo causa los trastornos digestivos más frecuentes del tracto gastrointestinal superior y de muchas otras fuera de este sistema. Su prevalencia es baja en los países desarrollados y más alta en los países en desarrollo, esto en relación con condiciones socioeconómicas. Existe una gran variabilidad de su prevalencia entre regiones del mundo, incluso entre países de una misma región. La infección se adquiere fundamentalmente en la infancia y la transmisión intrafamiliar parece ser la vía principal de adquirirla.

OBJETIVOS:
Con este trabajo pretendo de forma general exponer sobre la epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* a nivel mundial y en América Latina. Profundizar en el conocimiento sobre las características microbiológicas de *Helicobacter pylori,* las diferentes enfermedades asociadas, su prevalencia y factores de riesgo asociados.

MÉTODO:
En esta investigación se utilizó el método de argumentación y la técnica de revisión documental, se consultaron las bases de datos: Pubmed, Scielo, Scopus, Cochrane Library. Se seleccionaron artículos de revistas publicados de los últimos cinco años. Se realizó una revisión sistemática de artículos de revisión, estudios observacionales y controlados aleatorios.

RESULTADOS:
Esta investigación permitió sintetizar y compactar la información que se encontro de forma fragmentada en varias fuentes sobre la epidemiología de *H. pylori* y actualizar los conocimientos sobre este tema.

PALABRAS CLAVES:
Helicobacter pylori, infección por *Helicobacter pylori*, prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*, factores asociados.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Helicobacter pylori is considered a danger to global public health as it colonizes the gastric mucosa of almost half of the population in the world. This bacillus is the cause of the most frequent digestive disorders of the upper gastrointestinal tract and many others outside this system. Its prevalence is low in developed countries and higher in developing countries, this in relation to socioeconomic conditions. There is a great variability in its prevalence among regions of the world, even among countries in the same region. The infection is acquired mainly in childhood and intrafamilial transmission seems to be the main way to acquire it.

OBJECTIVES:

With this work we intend in general to expose the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection worldwide and essentially in Latin America. To deepen the knowledge about the microbiological characteristics of *Helicobacter pylori*, the different associated diseases, their prevalence and associated risk factors.

METHOD:

In this investigation we will use the method of argumentation and the document review technique, the databases will be consulted: Pubmed, Scielo, Scopus, Cochrane Library. Journal articles published in the last 5 years will be selected. We will conduct a systematic review of review articles, observational and randomized controlled studies.

RESULTS:

This research allowed us to synthesize and compact information that we found in a fragmented way in several sources on the epidemiology of *H. pylori* and update knowledge on this subject.

KEY WORDS:

Helicobacter pylori, *Helicobacter pylori* infection, prevalence of *Helicobacter pylori* infection, influencing factors.

1. INTRODUCCIÓN

H. pylori es un bacilo gramnegativo de pequeño tamaño que habita en el estómago y el duodeno de los humanos. La infección por este microorganismo se considera un peligro para la salud pública mundial ya que coloniza la mucosa gástrica de casi la mitad de la población en el mundo (1,2).

Este bacilo es la causa de los trastornos digestivos más frecuentes del tracto gastrointestinal superior, tales como: gastritis crónica activa, úlcera duodenal, ulcera gástrica y enfermedades neoplásicas como el cáncer gástrico (3,4). La infección por *H. pylori* se reconoce como la principal causa de cáncer gástrico que puede producirse como consecuencia de una infección crónica y de largo plazo de la mucosa gástrica. Está asociado en el 90% de todas las neoplasias gástricas (5,6).

H. pylori posee diversos mecanismos de patogenicidad que favorecen su movilidad y adherencia, lo que hace posible la colonización de la mucosa gástrica, que posee una alta acidez, que constituye un mecanismo de defensa contra las bacterias (7). Las enfermedades relacionadas a este microorganismo son el producto de la interacción de factores como la genética del huésped, las influencias ambientales y los factores de virulencia bacteriana (8,9).

H. pylori infecta aproximadamente a la mitad de la población mundial (7), se adquiere primordialmente durante la infancia, se estima por las estadísticas epidemiológicas publicadas, que cerca de un tercio de todos los niños en todo el mundo están infectados con *H. pylori* (10).

Su prevalencia es baja en los países desarrollados y muy alta en los países en desarrollo(10). En algunos países en desarrollo, esta prevalencia es aproximadamente del 80-90 % de la población (11). Las prevalencias más altas se encuentran en África, donde se estima que cerca del 90 % de población está infectada con H. pylori (12,13), y la más bajas está en Suiza en un 18,9%, en América y el Caribe está alrededor del 60- 64% (14).

La prevalencia varía de acuerdo a la ubicación geográfica y de varios factores como edad y estado socioeconómico (7). La infección se puede adquirir esencialmente por vía de transmisión oral-oral o fecal-oral, de modo qué, l*os* factores relacionados fundamentalmente con las condiciones de vida, sistemas de salud y desarrollo económico están asociados no solo con la infección sino con un mayor riesgo de reinfección y recurrencia por *H. pylori* (15).

En Ecuador, los estudios publicados sobre la prevalencia de la infección por *H. pylori* son muy escasos, esta frecuencia se ha estimado entre 40,2 % y 55,2% (16,17). Dada la gran variabilidad de su frecuencia y factores de riesgo asociados, me planteado investigar cuál es la epidemiología de la infección por *H. pylori.*

2. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

- **Situación Problemática**

La infección por *H. pylori* está considerado un problema de salud pública importante, en todo el mundo, a pesar de los grandes esfuerzos en políticas de salud. (18). Esta infección cobra mayor relevancia ya que se ha comprobado que la incidencia de cáncer gástrico es alta en países donde la prevalencia de *H. Pylori* es alta y que su erradicación reduce la incidencia de cáncer gástrico. Las estrategias de prevención del cáncer de estómago se basan precisamente en la erradicación de la infección, lo cual es cada vez más difícil por la disminución de la eficacia de los antibióticos en el tratamiento (18).

La infección por *H. pylori* es una de las infecciones bacterianas crónicas más comunes en humanos, que afecta a aproximadamente la mitad de la población mundial. Esta bacteria causa inflamación gástrica crónica y progresiva dando lugar a diferentes enfermedades como: gastritis, úlceras gástricas, úlceras duodenales (19) y cáncer gástrico que representan una gran morbilidad e incluso mortalidad. *H. pylori* ha sido considerado el carcinógeno más importante relacionado con cáncer gástrico

(5), que ocupa el quinto lugar entre las neoplasias malignas más comunes y constituye el 9% de toda la mortalidad relacionada con el cáncer (9).

Se estima que aproximadamente 4 400 millones de personas están infectados en el mundo (7). Su prevalencia muestra una gran variabilidad entre regiones y países. La prevalencia es más alta en países o poblaciones con menor desarrollo, peores niveles de urbanización, saneamiento, acceso a agua limpia y situación socioeconómica, en general (20).

- **Problema de investigación**

En Ecuador, en los últimos años estudios sobre prevalencia de infección de *H. pylori* son escasos, pueden haber muchas investigaciones pero no son publicados, razón por la cual dificulta datos actuales, pero se ha estimado una frecuencia entre 40,2% y 55.2% de infección por H. pylori (16,17,21).

Sin embargo, un estudio de prevalencia global, Hooi y colaboradores, en el año 2017 reporta una prevalencia de 72,2 %, para el Ecuador, representando una de las más altas para Latino América (22).

En Ecuador, el cáncer gástrico ocupa el quinto lugar, correspondiendo al 5% de todos los cánceres y representa la primera causa de muerte de todas las formas de cánceres (11,58%); por tanto se encuentra en la lista de países con una alta incidencia de cáncer gástrico (23, 24).

Con todo lo mencionado podemos concluir que la infección por *H. pylori* es un serio problema de salud en el país, que merece al menos un mayor interés científico, para que se realicen investigaciones que cubran el déficit de información que existe en relación a su prevalencia y su relación con el cáncer gástrico que ya ha sido reconocido como problema de salud con serias repercusiones en el país (23, 24).

3. JUSTIFICACIÓN

En el contexto nacional existen muy pocas investigaciones publicadas sobre la epidemiología de *H. pylori* lo que justifica la novedad y la pertinencia de este estudio. Esta investigación tendrá fundamentalmente un aporte teórico ya que al revisar, evaluar y comparar la información publicada en la literatura científica reciente se pudo: sintetizar y compactar información que encontré de forma fragmentada en varias fuentes sobre la epidemiología de *H. pylori*, actualizar los conocimientos sobre este tema e informar de las tendencias actuales de las investigaciones sobre el mismo. Además, de esta revisión pueden emanar ideas para nuevas líneas de investigación y puede ser empleado como fuente de consulta sobre el tema en cuestión.

4. PREGUNTA O HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la epidemiologia de la infección por *Helicobacter pylori?*

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

- Describir sobre la epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* a nivel mundial y esencialmente en América Latina.

5.2 Objetivos Específicos:

- Detallar las características microbiológicas de *Helicobacter pylori.*
- Resumir las diferentes enfermedades asociadas a *Helicobacter pylori* en el hombre.
- Explicar la prevalencia y factores de riesgo para la infección por *Helicobacter pylori.*

6. MARCO METODOLÓGICO

En esta investigación se utilizó el método de argumentación y la técnica de revisión bibliográfica de diferentes fuentes, para la obtención de información más amplia y actualizada sobre el tema tratado

Se consultaron las bases de datos: Pubmed, Scielo, Scopus, Cochrane Library y se seleccionaron artículos de revistas publicados en los 5 últimos años, en cuyos títulos y resúmenes traten de la prevalencia de la infección por el *H. pylori* su prevalencia o factores de riesgo asociados a la infección.

Se realizó una revisión sistemática de artículos, estudios observacionales y controlados aleatorios, para investigar sobre el tema en cuestión y cumplir con los objetivos propuestos.

CAPÍTULO I

7. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DEL *Helicobacter pylori*

Inicialmente se pensaba que *H. pylori* era una especie que pertenecía al género *Campylobacter* y se denominó por primera vez *Campylobacter pyloridis* y luego *Campylobacter pylori*. Después, y gracias a la utilización de técnicas moleculares se concluyó que las especies pertenecientes al género *Campylobacter* y *Campylobacter pylori* eran diferentes y este último pasó a llamarse *H. pylori*, el primer miembro del nuevo género *Helicobacter* (1).

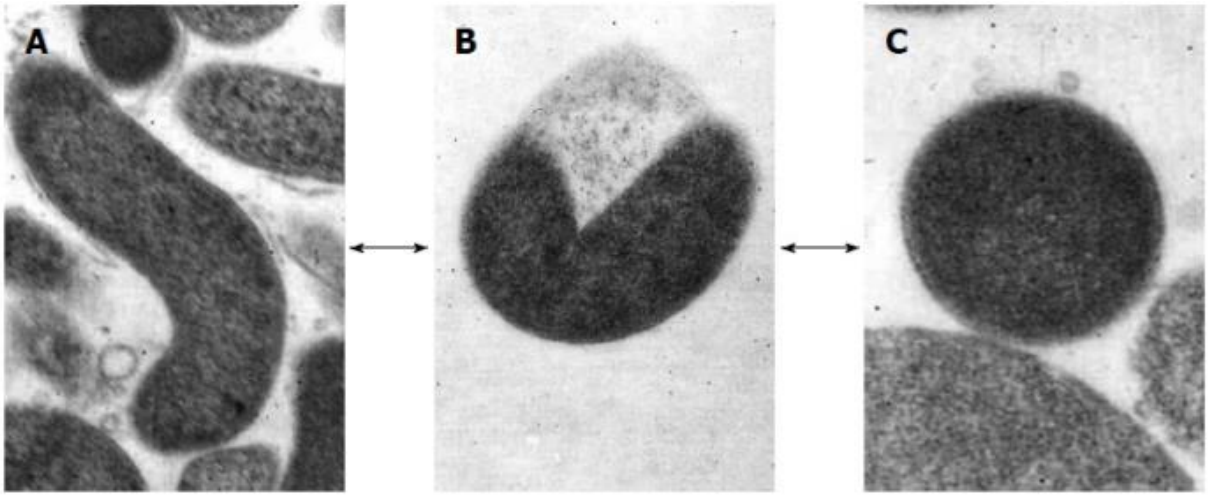
H. pylori es un bacilo en forma de espiral o curvo, su tamaño varía de 0,3 a 1 µm de ancho y 1,5 a 10 µm de largo, es un microorganismo gramnegativo y adoptan una forma de barra cuando se cultivan en un medio sólido. Después de un cultivo *in vitro* prolongado y en condiciones ambientales adversas, como un suministro insuficiente de nutrientes, desecación, concentración de oxígeno no adecuada y la exposición a agentes antimicrobianos, puede sobrevivir, cambiando su forma de varilla a una forma cocoide (1).

H. pylori, se ha definido como un experto de la adaptación, ya que es capaz de superar las condiciones ambientales, como las concentraciones de drogas subinhibitorias o atmósferas no permisivas fuera y dentro del huésped, entrando al estado de supervivencia o de protección, cuando modifica su morfología alargada y en espiral al tipo cocoides a través de una forma intermedia en forma de U (figura 1 A, B y C) (25).

En síntesis, muestra tres tipos celulares diferentes: formas espirales, formas cocoides y formas degenerativas. Las formas espirales son viables, cultivables, virulentas y pueden colonizar animales experimentales e inducir inflamación. Las formas cocoides también pueden ser viables, pero no son cultivables, son menos virulentas y tienen menos probabilidades de colonizar e inducir inflamación en animales experimentales que las formas espirales, pero más persistentes en el

huésped y el medio ambiente. Las formas degenerativas son formas picnóticas, no cultivables, cocoides de *H. pylori* muerto (25).

Figura 1 Formas celulares del *Helicobacter pylori*



Fuente: Cellini, 2014 (25)

H. pylori es móvil y generalmente posee de cuatro a seis flagelos con vaina unipolar, que puede ser una adaptación para sobrevivir en los jugos gástricos, es un organismo capnofílico que requiere una atmósfera con un alto nivel de CO_2 entre 5% y 10% (1).

Figura 2 Forma y flagelos del *Helicobacter pylori*

Fuente: Cervantes, 2016 (26)

7.1 Hábitat

Su hábitat natural es la mucosa estomacal, pero también puede sobrevivir en otros ambientes. Diversos estudios han evidenciado que el microorganismo se puede desarrollar en diferentes ecosistemas tales como: placa dental, en moscas domésticas, en heces humanas y animales, así como también en aguas de ambientales naturales (25), así mismo, se ha detectado que puede sobrevivir en diferentes productos alimenticios, demostrándose así el papel potencial que los alimentos y el agua pueden desempeñar en la transmisión de este patógeno (1).

Ha sido considerado un patógeno transmitido por los alimentos. En la literatura científica se encuentran diversos estudios que han demostrado la supervivencia de este microorganismo en el agua, la leche cruda y pasteurizada, alimentos listos para consumir, verduras, manzana pasteurizada, zumos de naranja, carne molida empacada al vacío y embutidos. Razón por la cual es considerado un patógeno con alta prevalencia en alimentos, carnes, leches y verduras para el consumo humano y esto se debe a la contaminación durante su procesamiento, idea que se refuerza con la alta prevalencia en portadores humanos sanos (1).

7.2 Factores de virulencia

H. pylori posee una gran capacidad para sobrevivir en un ambiente extremo, el estómago, el cual presenta un pH extremadamente ácido, inferior a 4. Esta acidez del estómago es un mecanismo de defensa contra bacterias que se ingieren con los alimentos. Este germen presenta características de patogenicidad para adaptarse al medio, su colonización está facilitada porque se inhibe la producción de ácido clorhídrico y se neutraliza por el amonio que produce la ureasa de *H. pylori* (26).

Además, logra adherirse al moco que recubre las células epiteliales de la mucosa gástrica, y donde hay menor acidez, mediante adhesinas que ayudan a su adherencia a células foveolares superficiales (27).

7.2.1 Factores de virulencia asociados con ambiente de alta acidez

7.2.1.1 Ureasa

H. pylori durante el proceso de colonización se protege del pH ácido, acumulando gran cantidad de ureasa en el citoplasma, en el espacio periplásmico y en la superficie de la bacteria (27). La ureasa, es una metaloenzima que necesita de iones de níquel para realizar su función, que consiste en hidrolizar la urea presente en el estómago y convertirla en amonio y dióxido de carbono. El amonio producido por la hidrólisis incrementa el pH, hasta 6 ó 7 y neutraliza el ácido clorhídrico del estómago, lo que ocasiona de manera transitoria aclorhidria, con un pH gástrico neutro; esto le propicia al microorganismo un microambiente que le permite sobrevivir mientras se mueve para llegar al epitelio gástrico. Por su parte el dióxido de carbono es convertido en bicarbonato en el espacio periplásmico lo que permite mantener el pH cercano a 6 (28).

El amonio juega papel importante en la respuesta inmunológica del hospedero al actuar como una sustancia quimiotáctica que permite activar a los monocitos y linfocitos polimorfonucleares e induce la liberación de citosinas, ocasionando una respuesta inflamatoria, y esta última favorece al daño del epitelio gástrico. En otras palabras, produce daños a la microcirculación de células epiteliales superficiales, necrosis del tejido profundo, lo cual contribuye al desarrollo de una gastritis atrófica crónica y a la carcinogénesis (26). Planteamientos recientes, informan que la ureasa posiblemente contribuye al crecimiento tumoral y a la diseminación metastásica mediante la inducción de angiogénesis o neoformación de vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente, por lo cual juega un rol clave en la progresión del cáncer gástrico (28).

7.2.1.2 Forma bacteriana

La forma helicoidal es importante para que la bacteria *(H. pylori)* penetre y se mueva dentro la capa mucosa viscosa y para la colonización eficiente. La forma helicoidal bacteriana facilita el rápido movimiento en forma de sacacorchos dentro de la capa de moco, que proporciona una protección ante el pH gástrico extremadamente bajo, previo a pasar finalmente al epitelio gástrico para la colonización y la infección (28).

7.2.1.3 Flagelos y motilidad

El flagelo es el órgano locomotor que permite que la bacteria se mueva en su nicho ecológico. Normalmente posee de dos a seis flagelos envainados de aproximadamente 3 µm de largo (29). La exposición al ácido activa la flagelina, una proteína flagelar que conducen a una mayor motilidad. El número de flagelos es factor crucial en la velocidad de las bacterias, a mayor número de flagelos, las mismas pueden moverse más rápido (29).

La flagelina, la principal proteína estructural de los flagelos bacterianos, es reconocida por dos receptores del sistema inmune innato, el receptor de inflamasoma intracelular NAIP5 / NLRC4 y el receptor tipo Toll 5 (TLR5) unido a membrana. Los flagelos funcionales representan un factor de virulencia para varios patógenos, las flagelinas de algunos de ellos se detectan de forma eficiente por TLR5, mientras que algunas especies bacterianas, como *H. pylori* han desarrollado una flagelina con varios cambios de aminoácidos para evadir el reconocimiento de TLR5 mientras conserva la motilidad bacteriana (29).

La flagelina se compone de múltiples dominios estructurales (D0, D1, D2, y D3). Los monómeros de esta proteína se apilan en un filamento helicoidal con los dominios D0 y D1 conservados ubicados hacia adentro en el canal central del filamento, a través del cual las moléculas de flagelina se transportan durante la formación de flagelos, mientras que los dominios variables D2 y D3 sobresalen del núcleo y quedan expuestos. Estudios recientes demostraron que los residuos de aminoácidos en el extremo C-terminal dentro del dominio D0 de la flagelina en *H. pylori*, juegan un papel crucial en el reconocimiento por parte del TLR5 y la activación del receptor intracelular NAIP5 / NLRC4 (29).

7.2.2 Factores de virulencia asociados con la colonización de superficies epiteliales

7.2.2. 1 Proteínas de membrana externa.

La adherencia a la mucosa gástrica es de vital importancia para que la bacteria colonice y persista en el estómago humano. La adhesión es un mecanismo de protección frente a la acidez del estómago, que disminuye la posibilidad de ser eliminada por el peristaltismo, el vaciado gástrico o el desprendimiento de la capa de moco. *H. pylori* se une a las células mediante adhesinas dentro de las más importantes son:

- ***H. pylori* adhesin A (HpaA)** es mediadora de la unión a glicoconjugados con ácido siálico (N-acetil-neuraminillactosa) que están presentes en la superficie de las células epiteliales gástricas y neutrófilos. Es un antígeno de la membrana que puede ser reconocido por los anticuerpos humanos, por lo que puede utilizarse en estudios serológicos y en el desarrollo de vacunas (28).

- **Adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo (BabA)** es mediadora de la adhesión y colonización bacteriana, al unirse al antígeno de Lewis B del grupo sanguíneo. Esta unión origina una respuesta inmune no específica con producción de autoanticuerpos contra las células productoras de ácido clorhídrico. También, la adherencia mediada por esta proteína participa en la distribución de factores de virulencia que dañan tejidos dando lugar a la úlcera y al cáncer (28).

- **Adhesina de unión al ácido siálico (SabA)** es una proteína de adhesión a los receptores de ácido siálico, en los neutrófilos y origina una activación de su respuesta oxidativa. Su expresión se relaciona con un mayor riesgo de gastritis crónica, metaplasia intestinal, atrofia y cáncer gástrico (26).

- **Proteína inflamatoria externa (OipA)** proteína inflamatoria externa, presente en todas las cepas, pero solo algunas la expresan, se relaciona con una mayor producción de IL-8 y otras citoquinas proinflamatorias, con el daño de la mucosa, apoptosis celular, el desarrollo de úlcera duodenal y cáncer gástrico. (28).

7.2.3 Factores de virulencia que contribuyen al daño de la mucosa gástrica

7.2.3.1 Fosfolipasas

Las fosfolipasas A2 y C Actúan como proteasa, degradan el complejo lípido-gluco-proteico de la capa de moco que cubre a las células epiteliales gástricas que da protección (26).

7.2.3.2 Citotoxina vacuolizante VacA

Esta citotoxina está codificada por el gen vacA, produce cambios celulares que inducen a la apoptosis celular y se une a los receptores de las células de membrana causando una respuesta inflamatoria (26).

7.2.3.3 Isla de patogenicidad cag (cagPAI).

La isla de patogenicidad cagPAI es un segmento del genoma de la bacteria de 40 kilo bases con contenido de bases de guanina y citocina que representa el 35 % del genoma de *H. pylori*. Este segmento se considera un gen que codifica proteínas cagA y péptidoglicanos que son inyectados en las células del hospedero. Las cepas de la bacteria se dividen en tipo I y tipo 2 (26).

Las cepas tipo I son cag+/vacA+ (gen cag/gen vacA) y más virulentas, se encuentran en pacientes con úlcera y cáncer gástrico. Las cepas tipo II son cagA/vacA, no son citotóxicas y no se relacionan con patologías gástricas (26).

CAPÍTULO II

8. Enfermedades asociadas al *Helicobacter pylori* en el hombre

H. pylori se ha reconocido como la causa de los trastornos digestivos más frecuentes del tracto gastrointestinal superior, pero su capacidad de enfermar está relacionado con otras enfermedades, de manera que actualmente se reportan muchas otras, como la trombocitopenia, idiopática púrpura, enfermedades cardiovasculares, enfermedades hepáticas crónicas (12).

8.1. Enfermedades del sistema digestivo

H. pylori es responsable de algunos trastornos crónicos y más comunes del tracto gastrointestinal superior en el hombre, como: la gastritis crónica activa, la úlcera duodenal y gástrica, el linfoma de tejido linfoide del estómago y adenocarcinoma gástrico, que es la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo (5).

8.1.1. Gastritis crónica

La gastritis crónica se manifiesta de forma no atrófica o atrófica, estas formas son diferentes estadios de una misma enfermedad durante la vida y su carácter es progresivo. Usualmente inicia en la infancia como simple inflamación mononuclear crónica superficial que coincide con una inflamación neutrofílica aguda de diferentes grados, progresa y se convierte en gastritis atrófica caracterizada por pérdida de glándulas mucosas normales (30, 31).

H. Pylori es la principal causa de gastritis en la mayor parte de los casos. Por esto, puede curarse erradicando esta bacteria, lo que resulta en la normalidad de la mucosa gástrica, al menos cuando la gastritis no es de tipo atrófica (31).

La gastritis atrófica severa y el estado alcalino del estómago son las situaciones de mayor riesgo para el cáncer gástrico y la úlcera péptica, pero también puede relacionarse con falta de absorción de vitamina B12 y micronutrientes (hierro, calcio, magnesio y zinc) (30).

8.1.2. Úlcera péptica

La úlcera péptica es una lesión secundaria al aumento de la acidez y la disminución de defensas en la mucosa, habitualmente se localiza en el estómago o en el duodeno proximal. Se caracteriza por un defecto de la mucosa que puede ocupar la submucosa o la musculatura propia del órgano digestivo (19).

El principal factor de riesgo para desarrollar una úlcera péptica en el estómago es la infección por *H. pylori* causante del 70% al 90% de estas. Otros factores son: el uso de antiinflamatorios no esteroideos, consumo de alcohol, tabaco y el síndrome de Zollinger-Ellison (19).

En la úlcera idiopática, no se logra aislar *H. pylori* y no existe antecedente de uso de antiinflamatorios no esteroideos o aspirina; se supone que la causa es un desequilibrio entre factores que contribuyen a la integridad de la mucosa y las agresiones, pero los mecanismos aún no se conocen (19).

Otras etiologías incluyen: estrés psicológico, la isquemia, fármacos (esteroides, agentes quimioterapéuticos), la radioterapia, virus, histamina, infiltración eosinofílica, cirugía bariática y trastornos metabólicos (19).

La úlcera péptica duodenal se localiza en los primeros centímetros del duodeno, con lesiones del tracto digestivo, debido al desequilibrio de factores como puede ser el ácido que produce el estómago, provocando hiperclorhidria y causando atrofia de la mucosa. (19).

Las úlceras duodenales, son de tamaño variable, pero usualmente son más pequeñas que las gástricas. En promedio tienen cerca de 1 cm de diámetro, son casi siempre benignas, a diferencia de la gástrica que puede malignizarse (19).

Los principales factores agresivos que comprometen la resistencia de la barrera mucosa, son la infección por *H. pylori* causante del 90-95 % de las úlceras duodenales y el uso de antinflamatorios no esteroideos (19).

8.1.3. Cáncer gástrico

Aproximadamente el 90% del cáncer gástrico corresponde a adenocarcinomas, que surgen de las glándulas de la capa más superficial o de la mucosa del estómago. Otros tipos de cáncer en menor frecuencia encontramos, los linfomas de tejido linfoide que se originan en el tejido linfoide del estómago, los sarcomas, los tumores del estroma gastrointestinal y los tumores neuroendocrinos (32).

Factores de riesgo para el cáncer gástrico son: edad avanzada, el sexo masculino, el tabaquismo, la radiación y los antecedentes familiares, obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, un nivel socioeconómico, puede ser el bajo consumo de frutas, verduras y el alto consumo de alimentos salados y ahumados (33).

El cáncer gástrico tiene también una gran influencia conductual, por esto su incidencia y mortalidad muestran una gran variabilidad entre países, y dentro de cada uno depende del grado de desarrollo económico, factores sociales y de estilo de vida (34,35).

8.1.4. Lesiones premalignas del estómago y *Helicobacter pylori*

La patogénesis del adenocarcinoma, fundamentalmente, el tipo intestinal está relacionada con la inflamación gástrica crónica inducida por *H. pylori*, la cual progresa lentamente con una secuencia conocida como la cascada de Correa: gastritis no atrófica - gastritis atrófica multifocal sin metaplasia intestinal - metaplasia intestinal- displasia - cáncer. La atrofia de la mucosa y la metaplasia son consideradas lesiones precancerosas (4).

A primera etapa consiste en una respuesta inflamatoria activa y crónica responsable de la infiltración de la mucosa gástrica por tejido linfoide y polimorfonucleares. Los neutrófilos y el daño de las células epiteliales caracterizan esta etapa. En la segunda fase, hay un aumento de la apoptosis y de la proliferación celular (36).

Aunque la mucosa gástrica tiene un recambio rápido, la tasa de pérdida de células supera la capacidad de reemplazar las células perdidas y la mucosa se adelgaza. Estos cambios son responsables de la atrofia multifocal característica de este tipo de

gastritis. La fase más avanzada muestra anormalidad en la arquitectura y cambios nucleares que son la manifestación de los eventos mutacionales progresivos (36).

8.1.5. Gastritis atrófica

En esta enfermedad se observa, muerte de células parietales además de existir una pérdida del epitelio glandular de la mucosa que cubre el estómago. El riesgo de cáncer gástrico se incrementa con el grado de atrofia de esta mucosa (37).

8.1.6. Metaplasia intestinal

Este tipo de metaplasia se caracteriza porque el epitelio glandular es sustituido por epitelio intestinal, las células neoplásicas presentan características muy similares a las células de los enterocitos (37).

Estudios histopatológicos e histoquímicos clasifican a la metaplasia en dos tipos:

- Tipo I o completa: esta neoplasia las células presentes tienen características morfológicas correspondientes al epitelio del intestino delgado, en este caso encontramos células con borde en cepillo delineados, células de Paneth, y células que secretan sialomucinas (37).
- El tipo II o incompleta: se encuentran las de tipo IIA y IIB, las de tipo IIA sectretan sialomucinas y las de tipo IIB secretan sulfomucinas, que se caracterizan por presencia de células columnares (37).

8.1.7 Displasia epitelial

Es el resultado final de un grupo de lesiones precancerosas epiteliales diferentes como: adenoma, pólipo hiperplásico, pólipo juvenil, pólipo de Peutz-Jeghers y metaplasia intestinal. Se presenta con diferentes grados: leve, moderada y grave o en displasia de bajo y alto grado, de acuerdo a la presencia en el epitelio de varios cambios de activación celular, nuclear, citológicos y estructurales (37).

8.2. Enfermedades en otros sistemas de órganos

H. pylori esquiva la respuesta inmunológica del huésped, produce localmente citocinas proinflamatorias, que tienen difusión sistémica también y pueden influir en los sistemas orgánicos a distancia dando lugar a manifestaciones extragástricas. Se ha relacionado con una variedad de trastornos, tales como: enfermedades neurológicas, dermatológicas, enfermedades hematológicas, oculares, cardiovasculares, metabólicas, alérgicas, hepatobiliares, entre otras (38). (Tabla 1).

Tabla 1: **Manifestaciones extragástricas de la infección por *Helicobacter pylori***

Sistemas involucrados	Manifestaciones
Cardiovascular	Enfermedad Cardíaca Aterosclerótica, Enfermedad Vascular Cerebral
Neurológico	Enfermedad de Parkinson, Migraña
Hematológico	Púrpura Trombocitopénica Inmune, Anemia por Déficit de Hierro y Vitamina B_{12}
Inmunológico	Fenómeno de Raynaud, Síndrome de Sjogren
Dermatológico	Urticaria Crónica, Angioedema, Alopecia Areata
Endocrino	Diabetes, Tiroiditis Autoinmune
Ojos y boca	Glaucoma, Úlcera Orales
Otros	Halitosis, Uretritis

Fuente: Chao, Chen, Goh y Chang, 2014 (38)
Elaborado por: Lía Anguisaca

Para algunas de estas enfermedades, solo se describe en la literatura una asociación sin una explicación clara del mecanismo patogénico; sin embargo, para otras, la asociación es tan fuerte y el mecanismo patogénico es tan claro que la infección por *H. pylori* debe diagnosticarse a tiempo y ser tratada hasta lograr su erradicación (39).

8.2.1. Cardiovascular

La asociación entre la infección por *H. pylori* con enfermedades cardiovasculares se ha estudiado en los casos de la enfermedad aterosclerótica coronaria, accidente

cerebrovascular e infarto de miocardio (40). La hipótesis de que los factores infecciosos desempeñan un papel en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular ha surgido de la evidencia de que, a pesar del patrón de factores de riesgo conocidos (tabaquismo, dislipemia, etc.), todavía hay una parte de la población afectada en la cual, el origen y la progresión de la enfermedad cardiovascular es inexplicable (40). De hecho, Lai y colaboradores, en el año 2014 en Taiwan, han demostrado que la infección *por H. pylori* aumenta el riesgo de enfermedad coronaria aguda, incluso en ausencia o después de la eliminación de dichos factores de riesgo (41).

El mecanismo patogénico más probable de esta relación es un proceso inflamatorio crónico asociado con la infección de *H. pylori*; sin embargo, aún no está claro si la bacteria desencadena la enfermedad o solo acelera su curso. Se cree que *H. pylori* en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular se relaciona con su capacidad para desencadenar un estado inflamatorio crónico persistente (42). También se ha planteado la relación entre *H. pylori* y un mayor riesgo de infarto de miocardio (43).

8.2.2. Neurológicas

Entre las enfermedades neurológicas asociadas a la infección por *H. pylori* están los accidentes cerebrovasculares, migraña, enfermedad de párkinson, entre otras.

Fang y colaboradores, en el año 2017 en Taiwán, estudiaron a 299,742 pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular e informó una asociación significativa entre enfermedad de úlcera péptica, vagotomía y accidente cerebrovascular isquémico (44).

En otro estudio de 4,669 pacientes, realizado por Hu y colaboradores en el año 2017, a los cuales se les realizaron endoscopia digestiva alta y ultrasonido de la arteria carótida, informaron que la infección por *H. pylori* junto con la hiperglucemia fueron factores de riesgo importante para formación de placa de ateroma en la arteria carótida (45).

Mriridula y colaboradores en el año 2017 en India, investigaron el efecto potencial de *H. pylori* en la Enfermedad de Parkinson (EP) en 36 pacientes. En ellos la positividad de *H. pylori* tuvo una relación significativa con el género masculino comparado con los controles (72,2% vs 33,3%) y una p <0.0001(46).

8.2.3. Hematológicas

Las afecciones hematológicas que se han relacionado con la infección por *H. pylori* son: la púrpura trombocitopénica inmune, la anemia por deficiencia de hierro y la deficiencia de vitamina B12 (47).

La infección puede conducir a la anemia por déficit de hierro por disminución de la absorción de hierro, la competencia con el huésped por la absorción de hierro o la elevación del pH y la reducción de la concentración de vitamina C. Estudios como el realizado por Xu y colaboradores en el año 2017 en China, han encontrado asociación significativa entre la infección por *H. pylori* y anemia por déficit de hierro, no obstante, aún se requieren de muchos más estudios que evidencien esta relación (47).

La patogenia de la púrpura trombocitopénica inmune asociada con la infección por *H. pylori* es probablemente multifactorial, uno de los mecanismos planteados es que se producen autoanticuerpos por los linfocitos B contra las plaquetas circulantes. Se ha confirmado la relación entre *H. pylori* y la Púrpura Trombocitopénica Inmune y que su erradicación resulta en un incremento del conteo de plaquetas en estos pacientes (48).

8.2.4. Dermatológicas

H. pylori se ha implicado en diferentes enfermedades inflamatorias de la piel. Se ha planteado la hipótesis de que las citotoxinas de *H. pylori* pueden causar senescencia prematura inducida por el estrés de las células de la piel (39).

La rosácea es una enfermedad dermatológica asociada con la infección por *H. pylori*. Es una dermatitis facial crónica que se manifiesta como eritema y lesiones cutáneas

caracterizadas por telangiectasias, y su etiología sigue siendo desconocida. Frecuentemente en pacientes con rosácea es la presencia de trastornos gastrointestinales (40).

Gravina y colaboradores, en el año 2014 en Italia, encontraron que la infección por H. *pylori* estuvo presente en el 48,9% de los pacientes con rosácea, mientras que solo el 26,7% de los pacientes en el grupo control estaban infectados con *H. pylori*. También demostraron una mejoría con regresión parcial o total de las lesiones cutáneas de rosácea después de la erradicación exitosa de *H. pylori* en el 96,9% de los pacientes (49).

8.2.5. Endocrinas y metabólicas

La infección *por H. pylori* también se ha relacionado con alteraciones en el metabolismo de los glúcidos y lípidos. Su papel en la Diabetes Mellitus, el síndrome de resistencia a la insulina y el síndrome metabólico aún es controvertido (40).

En un estudio de una población China, Hsieh y colaboradores, en el año 2015 en Taiwan, demostraron que altos niveles de hemoglobina glicosilada se asociaron de forma significativa con la infección por *H. pylori* en pacientes mayores de 65 años (50). El estudio de Chen y colaboradores en el año 2015 en Taiwán, demuestra una mayor prevalencia del Síndrome Metabólico en pacientes con infección por *H. pylori* (51).

Asociados con el estado inflamatorio de bajo nivel inducido por la infección por *H. pylori* se pueden producir cambios en los perfiles lipídicos de pacientes. Esto ha sido demostrado por algunos estudios que reportan niveles de colesterol y triglicéridos en suero más altos en los hombres infectados (40).

8.2.6. Oculares

Las enfermedades oculares descritas en asociación con la infección por *H. pylori* son el glaucoma de ángulo abierto y la coriorretinitis serosa central. La prevalencia de infección por *H. pylori* es mayor en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que

en sus controles (40). Zeng y colaboradores, en el año 2015 en China, realizaron un metanálisis sobre esta asociación, plantean una asociación estadísticamente significativa entre la infección por *H. pylori* y el glaucoma (52). Además se ha informado que la erradicación exitosa de la infección mejora la presión ocular en comparación con los pacientes que mantienen la infección (52).

En una revisión sistemática y un metaanálisis sobre los factores de riesgo para Corioretinitis Serosa Central, Liu y colaboradores, en el año 2015 en China, concluyeron que la infección por *H. pylori* era un posible factor de riesgo para la aparición de esta enfermedad (53).

Zavoloka y colaboradores en el año 2016 en Ucrania, demostraron que la erradicación de *H. pylori* produjo una disminución en la duración de la enfermedad de 3 meses y en la frecuencia de recurrencia del 45,6% y condujo a una mejor evolución de los síntomas y pronóstico a largo plazo (54).

CAPÍTULO III

9. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*

H. pylori infecta aproximadamente la mitad de la población mundial, razón por la cual hace a esta infección, la más extendida en seres humanos (13). Es una bacteria microaerófila gramnegativa que infecta el revestimiento epitelial del estómago; es la primera causa de gastritis crónica y principal agente etiológico para el cáncer gástrico y la enfermedad de la úlcera péptica (22); por tanto, su prevalencia tiene una implicación importante y determinante en la prevalencia a nivel mundial de estas otras enfermedades (13).

9.1. Factores que aumenta el riesgo de la infección por *Helicobacter pylori*

Los factores asociados con la infección y su diseminación incluyen:

- Bajo nivel socioeconómico
- Condiciones de saneamiento inadecuadas
- Hacinamiento
- Consumo de agua y alimentos contaminados
- Infección bacteriana en otros miembros de la familia (55)
- No practicar adecuadamente medidas higiénicas
- En niños, bajo nivel de educación de los padres (56).

9.2. Vías de transmisión

La vía en que se transmite la infección por *H. pylori* aún no está clara. La ruta principal, parece ser la transmisión interpersonal, aunque la transmisión ambiental, por beber agua contaminada, es importante igualmente (57).

Se considera que la infección es crónica y transmisible, aunque no se conoce con exactitud la cadena de transmisión. El contacto con la bacteria ocurre fundamentalmente durante la infancia y entre los miembros de la familia(56). La

transmisión intrafamiliar parece ser la vía principal para adquirir la infección, particularmente entre madres y niños y entre hermanos (55).

La transmisión a través de la vía oral a oral o fecal a oral se considera la más probable en función de algunas de sus características epidemiológicas como la alta prevalencia de infección en grupos familiares cerrados y entre personas que viven en instituciones y el hallazgo de que la prevalencia de la infección es mayor en áreas geográficas o países donde son pobres las condiciones higiénicas (1).

En la mayoría de las regiones del mundo, el principal mecanismo de propagación es la transmisión intrafamiliar. Numerosos autores lo han demostrado por medio de estudios epidemiológicos y moleculares del ADN de *H. pylori* (58,59).

En síntesis, se ha planteado que *H. pylori* se transmite por vía oral-oral o fecal-oral entre parientes cercanos dentro de las familias. La transmisión de madre a hijo como mecanismo importante para la propagación de la infección por *H. pylori* fue demostrada por Urita y colaboradores, en 2013, Japón, en un estudio donde debate que al parecer las madres y abuelas que cuidan a los menores pueden transmitir la infección a través de las secreciones bucales, por el uso de cucharas comunes o probando la comida de los niños, aumentando así el riesgo de transmisión (60).

9.3. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*

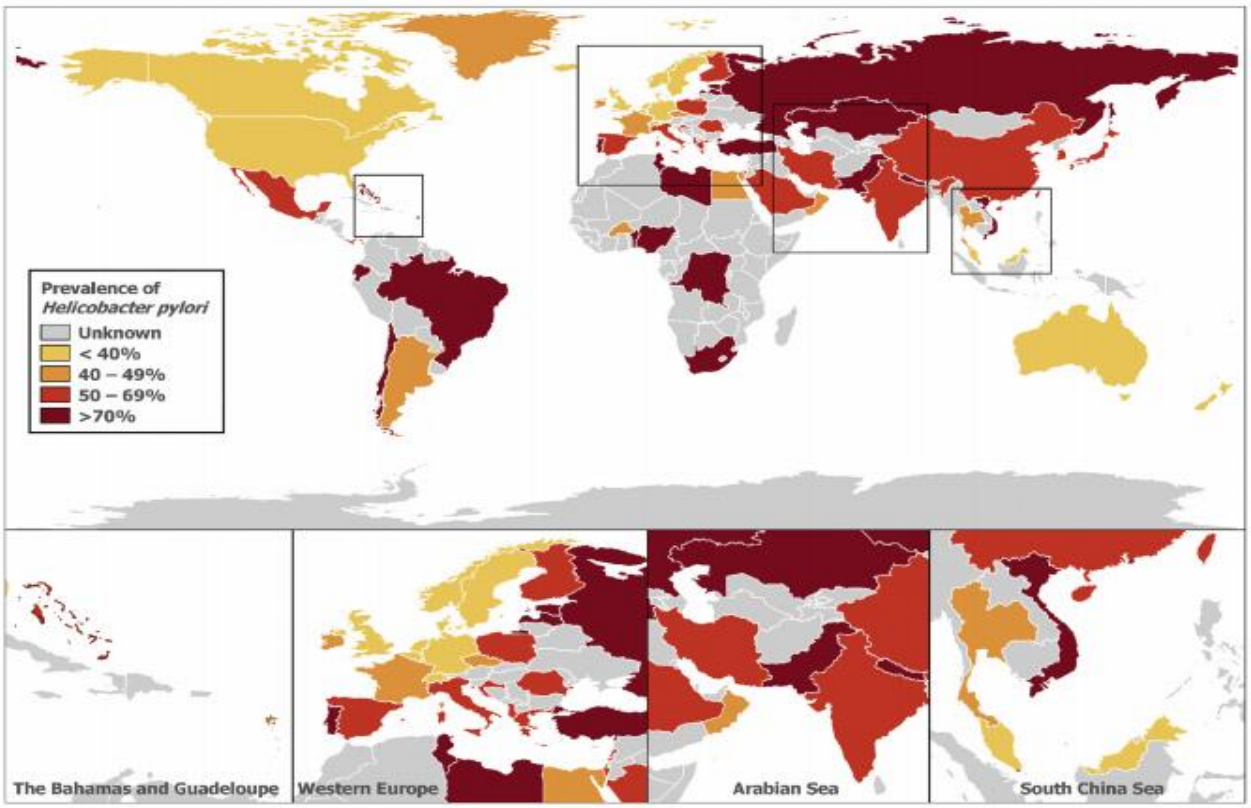
9.3.1 Prevalencia global

Especialmente en países en desarrollo su prevalencia es más alta ya que está asociada a los niveles de vida de las poblaciones (13). En muchos países, la incidencia de la infección ha disminuido a consecuencia de una mejoría en los niveles de vida, pero su prevalencia sigue siendo universal (22).

En el año 2015 se estimó que aproximadamente 4 400 millones de personas en el mundo estaban infectadas por *H. pylori*, con una amplia variación en la prevalencia entre regiones y países (7).

A inicios del siglo XXI, la prevalencia de *H. pylori* había disminuido en los países altamente industrializados del mundo occidental; sin embargo, la prevalencia se ha estacionado en altas frecuencias en los países en desarrollo (13). (figura 4). Esta variabilidad en la prevalencia de *H. pylori* refleja las diferencias del nivel de desarrollo socioeconómico de los países en aspectos como: urbanización, saneamiento, acceso a agua limpia (13).

Figura 4 Prevalencia global y por regiones de la infección por *Helicobacter pylori*



Fuente: Hooi, et. al, 2017 (22)

Más reciente, en un metaanálisis realizado en China por Hooi y colaboradores en el año 2017 reporta la prevalencia mapeada por regiones de acuerdo a la división de la Organización de Naciones Unidas. Las regiones con la prevalencia más alta fueron África (más del 70 %), Sudamérica (69,4%) y Asia occidental (66,6%). Las regiones

de menores prevalencias fueron Oceanía (24,4%), Europa occidental (34,3%) y América del Norte (37,1%) (22).

Eusebi, Zagari y Bazzoli, 2014, Italia, en un artículo de revisión sobre la epidemiología de *H. pylori*, resume los resultados de varias publicaciones en diferentes poblaciones y países de diferentes regiones del mundo (57). (Tabla 2).

Tabla 2: Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* a nivel internacional

País	Muestra	Número	Prevalencia
Netherlands	Donantes de sangre	1550	31,7
	Embarazadas	6837	46
Portugal	Población general	2067	84,2
Turkya	Población general	4622	82,5
Canada	Población aborigen	203	37,9
México	Embarazadas	343	52,2
Arabia Saudita	Individuos sanos	456	28,3
Korea	Chequeo de rutina	10796	54,4
India	Pacientes con dispepsia	530	62
China	Individuos sanos	5417	63,4
Etiopía	Población seleccionada	1388	65,7
Nigeria	Pacientes con dispepsia	125	93.6

Fuente: Eusebi, Zagari, Bazzali, 2014 (57)
Elaborado por: Lia Anguisaca

Hooi y colaboradores, en el año 2017, realizaron un metaanálisis que incluyó 263 estudios publicados en el período 1970 - 2016 y a partir de ello estimaron una prevalencia de infección por *H. pylori* entre 18,9% en Suiza hasta 87,7% en Nigeria (22).

9.3.2 Prevalencia en América Latina

En América Latina y el Caribe, Curado, Oliveira y Fagundes, en el año 2019 realizaron un metaanálisis que incluyó 22 estudios que se llevaron a cabo en 14 países de esta región que incluían a 24,178 individuos. Estos se realizaron entre 1987 y 2012. La prevalencia de infección por *H. pylori* en América Latina y el Caribe fue de 57,5% para todas las edades. Entre los niños y adolescentes menores de 18 años, la prevalencia fue del 48,36%. En los adultos, la prevalencia fue del 69,26% (14).

Pareja, Navarrete y Parodi, 2017 estudiaron en una población adulta en Lima, Perú, mediante prueba de inmunoserología rápida en sangre periférica y encontraron una seroprevalencia de *H. pylori* de 63.6% (61).

Porras y colaboradores en el año 2017 en seis ciudades de Latinoamérica (Santiago de Chile, Túquerres en Colombia, Guanacaste en Costa Rica, Copán en Honduras, Obregón y Tapachula en México y León en Nicaragua), estudiaron 1,852 adultos mediante una prueba de aliento con urea para diagnosticar la infección de *H. pylori.* La prevalencia encontrada fue de 79,4%, con un rango entre el 70,1 y el 84,7% entre las siete ciudades (62).

Dattoli, Valente y Alcántara en la ciudad de Salvador, Brazil, estudiaron la seroprevalencia y posibles factores de riesgo para la infección por *H. pylori* en 1,104 niños, entre 4 a 11 años de edad. La determinación de anticuerpos IgG anti- *H. pylori* fue positiva en el 28,7% de los niños (63).

Ortiz y colaboradores, en el año 2019 en un hospital rural en el Occidente de Honduras realizaron una investigación a partir de los resultados de estudios endoscópicos en los cuales tomaron muestra de la mucosa gástrica para histología y

cultivo bacteriano, además de la serología para *H. pylori* que fue realizada a cada apaciente. En 189 participantes adultos con síntomas dispépticos la tasa de positividad de la serología fue del 92% y del 96% en los cultivos (64).

9.3.3 Prevalencia en Ecuador

En Ecuador, los estudios previos sobre prevalencia de la infección por *H. pylori* son escasos, esta frecuencia se ha estimado entre 40,2% y 69%. Soria, Medina y Alvarado, en el año 2001 en población pediátrica en el área de consulta externa del servicio de Gastroenterología en el Hospital Alejandro Mann, Guayaquil encontraron una prevalencia de 46 % en menores de 12 años, con un prediominio en el sexo femenino representado por el 56,6% (16).

Febres y Vázquez, en el año 2013 investigaron la prevalencia de infección por *H. pylori* y su asociación con patologías gástricas en pacientes adultos de chequeo ejecutivo en el Hospital Metropolitano de Quito. La prevalencia de la infección encontrada fue de 40.2%, los más jóvenes entre 18 y 30 años de edad representaron el 51,8% (17).

Alarcón y Pasato, en el año 2013 estudiaron la prevalencia en estudiantes universitarios de la ciudad de Cuenca, *H. pylori* se encontró positivo para muestras de heces fecales del 47 % de los estudiantes (21) .

En un estudio para determinación de la resistencia a la claritromicina de *H. pylori* en pacientes del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y Hospital de las Fuerzas Armadas N°1, Guzmán, 2016 se basó en muestras de biopsias gástricas para el diagnóstico de *H. pylori*. De un total de 210 biopsias estudiadas, la autora reporta que el 69% de ellas fueron positivas (65).

Valenzuela, en el año 2016 estudió la epidemiología de los factores de riesgo asociados a la infección con *H. pylori* en 246 pacientes procedentes de centros clínicos privados y públicos de Quito, Guayaquil y Cuenca, encontrando una prevalencia de la infección por *H. pylori* de 56.9 % (66).

Hurtado, en el año 2017 realizó un estudio comparativo entre los resultados del IGM para *H. pylori* obtenidos por inmunocromatografía y microelisa. En 97 pacientes que acudieron en el mes de Junio del 2016 a los laboratorios Pazmiño Narváez, obtuvo un 65 % de casos positivos mediante la técnica de microelisa y el 56 % mediante la técnica de inmunocromatografía (67).

Nuñez,en el año 2017 realizó la detección de genes vacA y cagA en cepas de *H. pylori* obtenidas de 231 pacientes que se realizaron endoscopía en Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 en Quito y obtuvo una prevalencia de *Helicobacter pylori* de 53.24% mediante la técnica de PCR (68).

En un estudio de la presencia de *H. pylori* en heces fecales, se incluyeron 911 pacientes que acudieron Laboratorio Sucre, en la ciudad de Riobamba, en el periodo Mayo 2017 – junio 2018; Vasco, 2018 encontró un 44.24 % de muestras positivas en el inmunoensayo cromatográfico lateral que hace un diagnóstico cualitativo del *Helicobacter pylori* en heces fecales (69).

9.4. Prevalencia serológica del *H. pylori* en individuos asintomáticos

La prevalencia de *H. pylori* en individuos asintomáticos, en países en vía de desarrollo, fluctúa entre 70-90%, en cambio, en los países desarrollados está alrededor del 50% (70).

Zhu y colaboradores, en el 2014 en la ciudad de Yangzhong en China reportaron en 5,417 individuos asintomáticos una prevalencia de la infección por *H. pylori* de 63,4% (70).

Lee y colaboradores, entre el año 2015 y 2016 realizaron un estudio, mediante inmuno ensayos enzimático en 4,963 individuos asintomáticos en Corea, encontraron una prevalencia de 51 % (71).

Lim y colaboradores, en el año 2018, también en Corea, en 24471 pacientes mayores de 16 años que se realizaron endoscopía como parte de un chequeo reportaron una prevalencia del 43,9% (72).

En cambio, otros autores han referido prevalencias inferiores, tales como: Hanafi y Mohamed, en el año 2013 en individuos sanos de Al Madinah en Arabia Saudita, reportaron una baja prevalencia de 28,3% (73) y Bálint y colaboradores en Hungría reportaron una prevalencia de 32 % en donantes de sangre (74).

9.5. Relación de la infección por *Helicobacter pylori* con factores sociodemográficos

Muchos autores han referido una relación significativa ($p \leq 0,05$) entre la edad y la infección por *H. pylori*. Autores como: Wang y colaboradores en China reportaron una tendencia creciente de prevalencia con la edad (χ^2 prueba de tendencia = 23,5; $P < 0,001$) donde el aumento de la prevalencia fue lineal con la edad (75).

Hirayama y colaboradores, en el año 2014 en individuos sanos en Japón encontraron que *H. pylori* infectaba un 68,2 % de los individuos entre 60 y 69 años, concluyendo que el incremento de la prevalencia de la infección estaba relacionado de forma significativa con la edad (76).

Syam, Miftahussurur y Makmun,en el año 2015, han reportado en las principales islas de Indonesia, una mayor prevalencia de la infección por *H. pylori* en el grupo de edad de 50 - 59 años, pero al mismo tiempo encontraron que en determinados grupos étnicos llamados Papú, Batak y Buginese, la infección predominó en menores de 29 años (77).

Estas diferencias han sido explicadas por diferentes autores quienes plantean que, en los países en desarrollo, la infección se adquiere con mayor frecuencia en la infancia temprana; mientras que, en países desarrollados, la infección es menos frecuente en niños pequeños y que esta frecuencia aumenta con la edad. Todo esto relacionado con las condiciones socioeconómicas, acceso a fuentes de agua de calidad y sanitarias (77).

9.6. Relación de la infección por *Helicobacter pylori* con hallazgos endoscópicos

El papel de *H. pylori* en la patogénesis del cáncer gástrico, se ha demostrado exhaustivamente, al igual en los cambios histopatológicos que ocurren secuencialmente y que finalmente conducen al desarrollo del cáncer (78).

Lahner y colaboradores en el año 2018 en Italia, en su estudio encontraron que la gastritis atrófica y metaplasia en cualquier localización en el estómago se asociaron de forma significativa con la infección activa por *H. pylori* (OR: 1.66, IC 95%: 1.15 – 2.39). Concluyendo que los pacientes con *H. pylori* positivo tenían una probabilidad de 1,6 veces más, de ser diagnosticados con metaplasia y atrofia gástrica (79).

La relación entre *H. pylori* y estas lesiones premalignas también fue estudiada por Oh y colaboradores, en el año 2013 en Corea. Sus resultados mostraron que dichas lesiones ocurren con mayor frecuencia en sujetos infectados. La relación de posibilidades (OR) en desarrollar atrofia en el antro fue de 8,74 (P= 89.73%) y de metaplasia 5,96 (P= 85.63%) veces más con respecto a los individuos no infectados. En el cuerpo la probabilidad de atrofia fue de 3,75 y de metaplasia 2,86 veces más con respecto a los individuos no infectados (80).

Por su parte, Joo y colaboradores, en el año 2013, realizaron en Corea un análisis multivariado para factores de riesgo, obtuvieron que la atrofia gástrica estaba asociada significativamente a la infección por *H. pylori* con un OR de 1,41 (P= 58.50%). En el caso de la metaplasia intestinal el OR fue igual a 2,17 (P= 68.45%) (81).

10. CONCLUSIONES

1. *Helicobacter pylori* posee una gran capacidad para adaptarse y sobrevivir en condiciones ambientales extremas, como el pH estomacal, su colonización está facilitada por factores de virulencia que inducen la inflamación y daño de la mucosa gástrica. No solo habita en la mucosa gástrica del hombre, también puede sobrevivir en el agua y diferentes productos alimenticios, lo que apoya el rol de los alimentos, el agua y la vía fecal oral como los factores más importantes en la transmisión de este patógeno

2. La capacidad de enfermar por *H. pylori* no se limita a los trastornos digestivos más frecuentes del tracto gastrointestinal superior, sino que está relacionado con otras enfermedades de sistemas de órganos como, idiopática púrpura, enfermedades cardiovasculares, enfermedades hepáticas crónicas, sistema hematopoyético, nervioso, cardiovascular y endocrinometabólico, entre otros.

3. *Helicobacter pylori* es una bacteria muy diseminada a nivel mundial. A nivel continental, África es el que tiene mayor prevalencia y se estima que existe un 90% de infección por *H. pylori*. Su prevalencia varía de acuerdo a regiones y países, en donde los factores de riesgo están relacionados con los niveles de desarrollo de cada país, y por consiguiente a las condiciones sanitaria en general. La prevalencia de *H. pylori* es alta en todos los grupos poblacionales independiente de la edad e infecta a la mitad de la población mundial. En Ecuador la prevalencia es alta, se calcula un 40 a 69% de acuerdo a diferentes estudios.

11. RECOMENDACIONES

Dado la asociación de esta infección bacteriana con un número importante de enfermedades del sistema digestivo se deben realizar investigaciones que profundicen en la relación de *H. pylori* con las patologías gástricas más frecuentes en nuestra población, entre ellas el cáncer de estómago, que constituye causa importante de mortalidad especialmente en Ecuador.

Al ser la prevalencia de la infección por *H. pylori* alta en el país se debe incentivar la realización de investigaciones bien diseñadas sobre el tema que evalúen la epidemiología de la infección de *H. pylori*, factores de riesgo asociados y su relación con variables sociodemográficas, así la información obtenida podrá ser usada como sustento de iniciativas nacionales para la prevención y erradicación de la infección por *Helicobacter pylori.*

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quaglia N, Dambrosio A. Helicobacter pylori : a foodborne pathogen ? World J Gastroenterol [Internet]. 2018;24(31):3472–87. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6102504/pdf/WJG-24-3472.pdf

2. Ray E, Obiorah C. Helicobacter pylori and Precancerous Lesions of the Stomach in a Nigerian Metropolis: A Cohort Study. Niger J Clin Pr [Internet]. 2018;21:375–9. Available from: http://www.njcponline.com/temp/NigerJClinPract213375-6143627_170356.pdf

3. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of Helicobacter pylori Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. Gastroenterol Res Pract [Internet]. 2015;2015:1–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4655281/pdf/GRP2015-434039.pdf

4. Cosar A. Effect of cumulative time of Helicobacter pylori infection on gastric precancerous lesions? Turkish J Gastroenterol [Internet]. 2018;29(4):524–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6284631/pdf/tjg-29-4-524.pdf

5. Bessède E, Dubus P, Mégraud F, Varon C. Helicobacter pylori infection and stem cells at the origin of gastric cancer. Oncogene [Internet]. 2015;34(20):2547–55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043305

6. Fashner J, Gitu A, State F, Medicine F, Memorial L, System H, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection. Am Fam Physician [Internet]. 2015;91(4):236–42. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25955624

7. De Brito B, Franca F, Silva A, Pereira V, Cordeiro M, Miranda M, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection.

World J Gastroenterol [Internet]. 2019;25(37):5578–89. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6785516/pdf/WJG-25-5578.pdf

8. Javed S, Skoog E, Solnick J. Impact of Helicobacter pylori Virulence Factors on the Host Immune Response and Gastric Pathology. Curr Top Microbiol Immunol [Internet]. 2019;421:21–52. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31123884

9. Blaser N, Backert S. Immune Cell Signaling by Helicobacter pylori : Impact on Gastric Pathology. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2019;1149:77–106. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31049845

10. Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. Helicobacter pylori Infection in Children and Adolescents. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2019;1149:107–20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31037557

11. Yu M, Id R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of Lactobacillus -supplemented triple therapy for H . pylori eradication : A meta- analysis of randomized controlled trials. PLoS One [Internet]. 2019;14(10):1–16. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31577828

12. Smith S, Fowora M, Pellicano R, Smith S. Infections with Helicobacter pylori and challenges encountered in Africa. World J Gastroenterol [Internet]. 2019;25(25):3183–95. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626727/pdf/WJG-25-3183.pdf

13. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology , Diagnosis and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2019;1149:17–33. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31016621

14. Curado M, Oliveira M, Fagundes M. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Latin America and the Caribbean populations : A systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol [Internet]. 2019;60(January):141–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.04.003

15. Sun Y, Zhang J. Helicobacter pylori recrudescence and its influencing factors. J

Cell Mol Med [Internet]. 2019;23(12):7919–25. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536675

16. Soria A, Medina A, Alvarado I. Incidencia del Helicobacter Pylori en la población pediátrica en la consulta externa de Gastroenterología del Hospital Alejandro Mann. Medicina (B Aires) [Internet]. 2001;7(1):54–9. Available from: http://rmedicina.ucsg.edu.ec/archivo/7.1/RM.7.1.07.pdf

17. Febres R, Vásquez P. Prevalencia de infección por Helicobacter pylori y asociación con patologías gástricas en pacientes adultos de chequeo ejecutivo desde enero del 2010 hasta septiembre del 2012 del Hospital Metropolitano de Quito- Ecuador [Internet]. Universidad San Francisco de Quito; 2013. Available from: http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/1503/1/104865.pdf

18. Pormohammad A, Mohtavinejad N, Hashemi A. Global estimate of gastric cancer in Helicobacter pylori – infected population : A systematic review and meta - analysis. J Cell Physiol [Internet]. 2019;234(2):1208–18. Available from: https://sci-hub.tw/10.1002/jcp.27114

19. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz N, Vcev A, Smolic M. Peptic Ulcer Disease : A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. J Clin Med [Internet]. 2019;8(2):E179. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/8/2/179

20. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller W, Alizadeh R, Shokri J, et al. Systematic review with meta-analysis : the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2018;47(7):868–76. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29430669

21. Alarcón F, Pasato J. PREVALENCIA DE HELICOBACTER PYLORI POR MICROELISA EN MATERIA FECAL Y FACTORES DE RIESGO EN UNIVERSITARIOS DE LA CIUDAD DE CUENCA 2013” [Internet]. Universidad de cuenca; 2013. Available from: http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/4996/1/TECL58.pdf

22. Hooi J, Lai W, Ng W, Suen M, Underwood F, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of helicobacter pylori infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology [Internet]. 2017;153(2):420–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022

23. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Compendio estadístico.2016 [Internet]. Ine. Quito; 2015. Available from: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2016/Compendio 2016 DIGITAL.pdf

24. SOLCA. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN QUITO, 2006-2010. [Internet]. Cueva P, Yépez J, editors. SOLCA; 2014. 245 p. Available from: http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/PUBLICACION-QU-2006-2010.pdf

25. Cellini L. Helicobacter pylori : A chameleon-like approach to life. World J Gastroenterol [Internet]. 2014;20(19):5575–82. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024766/pdf/WJG-20-5575.pdf

26. Cervantes E. Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. Patol Clínica [Internet]. 2016;63(2):100–9. Available from: https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt162h.pdf

27. Torres F, Torres C. Fisiopatología molecular en la infección por Helicobacter pylori. Salud Uninorte [Internet]. 2016;32(3):500–12. Available from: http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n3/v32n3a13.pdf

28. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Virulence Factors Exploiting gastric colonization and its pathogenicity. Toxins (Basel) [Internet]. 2019;11(677):1–26. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31752394

29. Forstneri V, Ivičak K, Plaper T, Jerala R, Mojca B. The role of the C-terminal D0 domain of flagellin in activation of Toll like receptor 5. Plos Pathog [Internet]. 2017;13(8):1–20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578693/

30. Kayaçetin S, Güreşçi S. What is gastritis ? What is gastropathy ? How is it classified ? Turk J Gastroenterol [Internet]. 2014;25(3):233–47. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25141310

31. Sipponen P, Maaroos H. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2015;50(6):657–67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.3109%2F00365521.2015.1019918

32. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman N, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2015;23(5):700–13. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019373/pdf/nihms-574508.pdf

33. Yoon H, Kim N. Diagnosis and Management of High Risk Group for Gastric Cancer. Gut Liver [Internet]. 2015;9(1):5–17. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25547086

34. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Gastroenterol Rev [Internet]. 2019;14(1):26–38. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30944675

35. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2018;68(6):394–424. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593

36. Lage J, Uedo N, Dinis M, Yao K. Surveillance of patients with gastric precancerous conditions. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2016;30(6):913–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.09.004

37. Sánchez J, Irineo A, Bernal G, Peraza F. Regression of gastric intestinal metaplasia after the eradication of Helicobacter pylori infection in a hospital in Mexico. Rev Española Enfermedades Dig [Internet]. 2016;108(12):770–5. Available from: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n12/es_original2.pdf

38. Chao K, Chen Y, Goh K, Chang L. Helicobacter pylori and Systemic Disease. Gastroenterol Res Pract [Internet]. 2014;2014(19):10–2. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977557/

39. Ražuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. Helicobacter pylori and extragastric diseases. Helicobacter [Internet]. 2018;23(1):1–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30203590

40. Gravina A, Zagari R, Musis C, Romano L, Loguercio C. Helicobacter pylori and extragastric diseases : A review. Wordl J Gastroenterol [Internet]. 2018;24(29):3204–21. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063740

41. Lai C, Yang T, Lin C, Kao C. Helicobacter pylori infection and the risk of acute coronary syndrome : a nationwide retrospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2015;34(1):69–74. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063740

42. Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. World Journal of Cardiology. World J Cardiol [Internet]. 2015;7(4):187–203. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404374/pdf/WJC-7-187.pdf

43. Liu J, Wang F, Shi S. Helicobacter pylori Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction : A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20 , 000 Participants. Helicobacter [Internet]. 2015;20(3):176–83. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25382293

44. Fang C, Tseng C, Wu S, Chen W, Muo C. Association of Vagotomy and Decreased Risk of Subsequent Ischemic Stroke in Complicated Peptic Ulcer Patients : an Asian Population Study. World J Surg [Internet]. 2017;41(12):3171–9. Available from: https://sci-hub.tw/10.1007/s00268-017-4127-z

45. Hu K, Wu M, Chu C, Wang H, Chen C, Liu C, et al. Hyperglycemia combined Helicobacter pylori infection increases risk of synchronous colorectal adenoma and carotid artery plaque. Oncotarget [Internet]. 2017;8(65):108655–64.

Available from: https://sci-hub.tw/10.1007/s00268-017-4127-z

46. Mridula K, Reddy V, Bandaru V, Suryaprabha T. Association of helicabacter pylori whith Parkinson´s disease. J Clin Neurol [Internet]. 2017;13(2):181–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392461/pdf/jcn-13-181.pdf

47. Xu M, Cao B, Yuan B, Yin J, Liu L, Lu Q. Association of anaemia with Helicobacter pylori infection : a retrospective study. Sci Rep [Internet]. 2017;7(1):1–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13955-3

48. Arapović A, Prgomet S, Saraga M, Kovačević T, Prohászka Z, Despot R, et al. Association of Appendicitis , Helicobacter Pylori Positive Gastritis and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in an Adolescent. Am J Case Rep [Internet]. 2019;20:131–3. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364441/pdf/amjcaserep-20-131.pdf

49. Gravina A, Federico A, Ruocco E, Schiavo A, Masarone M, Tuccillo C, et al. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. United Eur Gastroenterol J [Internet]. 2015;3(1):17–24. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315682/pdf/10.1177_2050640614559262.pdf

50. Hsieh M, Wang S, Hsieh Y, Kuo F, Soon M, Wu D. H . pylori Infection Associated with High HbA1c and Type 2 Diabetes. Eur J Clin Invest [Internet]. 2013;43(9):949–56. Available from: https://sci-hub.se/10.1111/eci.12124

51. Chen T, Hung H, Chen M, Lai H, Hsu W, Huang K. Helicobacter Pylori Infection is Positively Associated with Metabolic Syndrome in Taiwanese Adults : a Cross-Sectional Study. Helicobacter pylori Infect is Posit assciated whit Metab Syndr tawanese adults a cross Sect study [Internet]. 2015;20(3):184–91. Available from: https://sci-hub.se/10.1111/hel.12190

52. Zeng J, Liu H, Liu X, Ding C. The Relationship Between Helicobacter pylori Infection and open -angle Glauconma: a meta- analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2015;56(9):5238–45. Available from: https://iovs.arvojournals.org/data/journals/iovs/934287/i1552-5783-56-9-5238.pdf

53. Liu B, Deng T, Zhang J. RISK FACTORS FOR CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY A Systematic Review and Meta-Analysis. J Retin Vitr Dis [Internet]. 2015;36(1):9–19. Available from: https://sci-hub.se/10.1097/IAE.0000000000000837

54. Zavoloka O, Bezditko P, Lahorzhevska I, Zubkova D, Ilyina Y. Clinical efficiency of Helicobacter pylori eradication in the treatment of patients with acute central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2016;254(9):1737–42. Available from: https://sci-hub.se/10.1007/s00417-016-3315-0

55. Odete A, Fernández I, Veiga N, Pereira C, Cháves C, Silva D. Living Conditions and Helicobacter pylori in Adults. Biomed Res Int [Internet]. 2017;2017:1–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024766/pdf/WJG-20-5575.pdf

56. Kori M, Daugule I, Urbonas V. Helicobacter pylori and some aspects of gut microbiota in children. Helicobacter [Internet]. 2018;23(1):1–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30203591

57. Eusebi L, Zagari R, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection. Hlicobacter [Internet]. 2014;19:1–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167938

58. Didelot X, Nell S, Yang I, Woltemate S, Merwe S, Suerbaum S. Genomic evolution and transmission of Helicobacter pylori in two South African families. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2013;110(34):13880–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3752273/pdf/pnas.201304681.pdf

59. Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, et al. Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of Helicobacter pylori Printed in Great Britain. J Med Microbiol (2013), [Internet]. 2013;62(Pt5):761–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23393109

60. Urita Y, Watanabe T, Kawagoe N, Takemoto I, Tanaka H, Kijima S, et al. Role of infected grandmothers in transmission of Helicobacter pylori to children in a Japanese rural town. J Paediatr Child Health [Internet]. 2013;49(5):394–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23560808

61. Pareja A, Navarrete P, Parodi J. Seroprevalencia de infección por Helicobacter pylori en población adulta de Lima, Perú 2017. Horiz Med [Internet]. 2017;17(2):55–8. Available from: http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v17n2/a09v17n2.pdf

62. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez R, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). Cancer Causes Control [Internet]. 2014;24(2):209–15. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645498/pdf/nihms430922.pdf

63. Dattoli V, Valente R, Souza S, Pontes L, Lima M, Alcantara N. Seroprevalence and Potential Risk Factors for Helicobacter pylori Infection in Brazilian Children. Helicobacter [Internet]. 2010;15(4):273–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913100/pdf/hel0015-0273.pdf

64. Ortiz V, Estevez D, Sanchez E, Urrutia S, Dawn A, Uma I, et al. Helicobacter pylori antimicrobial resistance and antibiotic consumption in the low - resource Central America setting. Helicobacter [Internet]. 2019;24(4):1–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111610

65. Guzmán K. Disertación Previa a la obtención del Título de Bioquímica Clínica Determinación de la resistencia a la claritromicina como fármaco de primera línea, en aislamientos de Helicobacter pylori provenientes de biopsias gástricas

del Hospital Eugenio Espejo y [Internet]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2016. Available from: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/12526/TESIS H. pylori GUZMAN K..pdf?sequence=1&isAllowed=y

66. Valenzuela S. Estudio epidemiológico en la población ecuatoriana de los factores de riesgo asociados a la infección con Helicobacter pylori [Internet]. Universidad San Francisco de Quito USFQ; 2016. Available from: http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/5905/1/126380.pdf

67. Hurtado K. Resultados de Helicobacter pylori IgM por microelisa e inmunocromatografía y su relación con la sintomatología general de los pacientes que se realizaron las pruebas en los laboratorios Pazmiño Narváez en junio del 2016 [Internet]. Universidad Central del Ecuador; 2017. Available from: http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/11882/1/T-UCE-0006-013-2017.pdf

68. Nuñez K. Detección de los genes vaca y caga en cepas de helicobacter pylori obtenidas de un hospital de la ciudad gástrica [Internet]. Pontificia Universidad Católica del Eciuador; 2017. Available from: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/13735/TESIS_DNUNEZA_HPYLORI_AR1_AZ SE.pdf?sequence=1&isAllowed=y

69. Vasco C. Helicobacter Pylori en heces como ayuda diagnóstica de Gastritis. Laboratorio Sucre. Riobamba. Mayo 2017 – junio 2018 [Internet]. Universidad Nacional De Chimborazo; 2018. Available from: http://docplayer.es/130297646-Universidad-nacional-de-chimborazo.html

70. Zhu Y, Zhou X, Wu J, Su J, Zhang G. Risk Factors and Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Persistent High Incidence Area of Gastric Carcinoma in Yangzhong City. Gastroenterol Res Pract [Internet]. 2014;2014:1–10. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914443/

71. Lee J, Choi K, Jung H, Baik G, Park J, Kim S, et al. Seroprevalence of

Helicobacter pylori in Korea : A multicenter , nationwide study conducted in 2015 and 2016. Helicobacter [Internet]. 2018;23(2):1–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5900911/pdf/HEL-23-na.pdf

72. Lim S, Kim N, Kwon J, Kim S, Baik G, Lee J, et al. Trends in the seroprevalence of Helicobacter pylori infection and its putative eradication rate over 18 years in Korea : A cross-sectional nationwide multicenter study. PLoS One [Internet]. 2018;13(10):1–18. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192591/pdf/pone.0204762.pdf

73. Hanafi M, Mohamed A. Helicobacter pylori infection : seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah , Saudi Arabia. J Egypt Public Heal Assoc [Internet]. 2013;88(1):40–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528531

74. Bálint L, Tiszai A, Inczefi O, Ollé G, Helle K, Róka R. Epidemiologic Chaaracteristics of Helicobacter Pylori infection in southeast Hungary. World J Gastroenterol [Internet]. 2019;25(42):6365–72. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6861848/pdf/WJG-25-6365.pdf

75. Wang W, Jiang W, Zhu S, Sun X, Li P, Liu K, et al. Assessment of prevalence and risk factors of helicobacter pylori infection in an oilfield Community in Hebei , China. BMC Gastroenterol [Internet]. 2019;19(1):4–11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857281/pdf/12876_2019_Article_1108.pdf

76. Hirayama Y, Kawai T, Otaki J, Kawakami K, Harada Y. Prevalence of Helicobacter pylori infection with healthy subjects in Japan. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014;29(4):16–9. Available from: https://sci-hub.se/10.1111/jgh.12795

77. Syam A, Miftahussurur M, Makmun D. Risk Factors and Prevalence of Helicobacter pylori in Five Largest Islands of Indonesia : A Preliminary Study. PLoS One [Internet]. 2015;10(11):1–14. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658100/pdf/pone.0140186.pdf

78. Marqués J, González M, Cruz M. Current Perspectives on Gastric Cancer. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2016;45(3):413–28. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993977/pdf/nihms780839.pdf

79. Lahner E, Capasso M, Carabotti M, Annibale B. Incidence of cancer (other than gastric cancer) in pernicious anaemia : A systematic review with meta-analysis. Dig Liver Dis [Internet]. 2018;50(8):780–6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.05.012

80. Oh S, Kim N, Yoon H, Choi Y, Lee J, Park K, et al. Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in First-Degree Relatives of Gastric Cancer Patients Compared with Age-Sex Matched Controls. J cancer Prev [Internet]. 2013;18(2):149–60. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189453/pdf/jcp-18-149.pdf

81. Joo Y, Park H, Myung D, Baik G, Shin J, Seo G, et al. Prevalence and Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia : A Nationwide Multicenter Prospective Study in Korea. Gut Liver [Internet]. 2013;7(3):303–10. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3661962/pdf/gnl-7-303.pdf

ANEXOS

ANEXO 1: DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Yo, **Lía Cristina Anguisaca Arévalo** con cédula de identidad **0104084793** autora del trabajo de titulación: "**Epidemiología de la Infección por *Helicobacter pylori*"**, declaro no tener ningún tipo de conflicto de intereses. Un conflicto de interés se produce en aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario, validez de una investigación, la prescripción de un tratamiento o la decisión de un acto médico puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea este un beneficio económico, financiero, profesional o de prestigio y promoción personal, intereses personas, implican una financiación que beneficia al departamento o unidad bajo responsabilidad del prescriptor, sin necesidad que lo reciba personalmente. Pueden considerarse como tales las ayudas económicas para crear una unidad o departamento, el apoyo financiero para la contratación de personal en dichas unidades o la financiación de la investigación en la unidad.

FORMULARIO DE DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Nombres y Apellidos: Lía Cristina Anguisaca Arévalo

Teléfono de contacto: 0980060900

Mail de contacto: crhis0480@gmail.com

Luego de haber leído y comprendido la información referente a la declaración de conflictos de intereses formulo la siguiente declaración:

- Declaro que no tengo conflicto de interés con el trabajo en mención.

Firma y número de cedula: _____

Fecha: 05 de febrero de 2020

ANEXO 2. AUTORIZACIÓN PARA SUBIR AL REPOSITORIO DIGITAL

PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **Lía Cristina Anguisaca Arévalo** portadora de la cédula de ciudadanía Nº **0104084793**, en calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación: "**Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos, Así mismo; autorizo a la Universidad para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 16 de marzo de 2020

F: ……

C.I. 0104084793

ANEXO 3. DOCUMENTO ANTIPLAGIO

Cuenca, 28 de febrero de 2020

Señorita Abogada
Stephanie Amaya Pardo.
SECRETARIA AUXILIAR DE LA CARRERA DE BIOFARMACIA
Su despacho.

De mi consideración.

Luego de expresarle un cordial y atento saludo, por medio del presente informo que, llevado a cabo el proceso de titulación, los estudiantes que llevaron el trabajo de titulación entregaron sus trabajos a la Unidad de Titulación-Carrera de Biofarmacia, la misma que se encargó de verificar el contenido de originalidad mediante la herramienta antiplagio Turnitín, entregando los resultados acordes a las exigencias de la Universidad. Así, **ANGUISACA AREVALO LIA CRISTINA,** con su trabajo titulado, **EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI,** obteniendo en el informe de originalidad un 8% lo cual les permite continuar con los trámites correspondientes a su titulación.

Por la favorable acogida que se digne dar al presente anticipo mis agradecimientos.

Atentamente,

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Académica al Servicio del Pueblo
Unidad Académica de Salud y Bienestar
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA
UNIDAD DE TITULACIÓN

Q.F. Karla Pacheco Cárdenas, MSc
RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE TITULACIÓN
CARRERA DE BIOFARMACIA