

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESCUELA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

***Helicobacter pylori* y su relación con el cáncer
gástrico**

**Monografía previa a la obtención del título de Licenciado
en Ciencias Biológicas**

Samanta Mayté Alcoser Pinto

Quito, 2024

Certifico que la Monografía de Licenciatura en Ciencias Biológicas, de la Srta. Samanta Mayté Alcocer Pinto ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Dra. Iliana Alcocer Negrete
Directora de la Monografía
Quito, 7 de febrero de 2024

DEDICATORIA

Esta revisión está dedicada para Dios que siempre nos tiene bajo su seno, cuidándonos.

Y una dedicatoria especial a mi Madre Consuelo Pinto que luchó contra el cáncer gástrico desde 2021, que en paz descanse.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por permitirme estudiar en sus instalaciones y darme las oportunidades de realizar mi formación profesional en la escuela de Biología.

Debo agradecer mucho a mi padre Juan Pablo Alcoser y a mi madre Consuelo Pinto que siempre estuvieron presentes en mi vida universitaria con paciencia y amor, a mi hermana Pamela Alcoser por sus consejos y mi hermanito Sebastián Alcoser por su compañía, sobre todo quiero dar mis sinceros agradecimientos a Leonardo Vera por su ayuda, tiempo, compañía, comprensión, y paciencia constante en este tiempo difícil para mí, Gracias Leo por el apoyo sin ti no lo hubiera logrado.

También quisiera agradecer a la Dra. Iliana Alcocer, quién, a pesar de todo, me ha apoyado con mucha empatía, paciencia, dedicación y amor, además de ayudarme a superar circunstancias adversas y guiarme en el desarrollo correcto de esta revisión bibliográfica. Al tribunal lector agradezco su apoyo en la culminación de mi monografía.

Muchas gracias por todo.

TABLA DE CONTENIDOS

1	RESUMEN	5
2	ABSTRACT	6
3	INTRODUCCIÓN.....	7
4.	OBJETIVOS	10
4.1	OBJETIVO GENERAL	10
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
5	MARCO TEÓRICO	11
5.1	PATOGENICIDAD DE <i>H. pylori</i>	11
5.2	INFECCIÓN CAUSADA POR <i>H. pylori</i>	13
5.3	EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR <i>H. pylori</i>	15
5.4	FACTORES DE RIESGO.....	15
5.5	PREVENCIÓN	16
5.6	DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE <i>H. pylori</i>	17
5.6.1	Técnicas no invasivas.....	17
5.6.2	Técnicas invasivas	19
5.7	TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR <i>H. pylori</i>	21
5.7.1	Agentes antimicrobianos	22
5.7.2	Agentes antisecretores	22
5.7.3	Fitomedicina	22
5.7.4	Probióticos.....	23
5.7.5.	Tratamientos aprobados.....	24
5.8	RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE <i>H. pylori</i>	24
6.	CONCLUSIONES.....	26
7.	RECOMENDACIONES.....	27
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

1 RESUMEN

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa de gran importancia sanitaria ya que puede presentar una alta patogenicidad y virulencia. Varios estudios estiman que alrededor de la mitad de la población mundial se encuentra infectada con *H. pylori*, siendo el grupo de mayor incidencia los niños y jóvenes, mientras que la mayor prevalencia se da en adultos. Para que una cepa esté considerada como patogénica, y por ende, virulenta, esta debe poder secretar los componentes CagA y VacA, los cuales son los que producen la gastritis, úlceras, y posiblemente cáncer gástrico. Así, de todas las personas infectadas con *H. pylori*, solo unas pocas adquieren síntomas, inicialmente gastritis. Si la gastritis no es tratada, puede desarrollarse una úlcera gástrica en el estómago o en el duodeno. Eventualmente la úlcera, acompañada de una severa inflamación, puede convertirse en cáncer gástrico debido al daño constante causado por la bacteria. Actualmente existen tratamientos para combatir a *H. pylori* que consiste en la ingesta de un antibiótico y un antisecretor. Sin embargo, dependiendo del grado de infección se puede agregar más antibióticos o compuestos antisecretores basados en bismuto. Las infecciones de *H. pylori* son difíciles de tratar debido a la resistencia a los antimicrobianos que presenta la bacteria, que representa un problema de salud importante a nivel mundial.

Palabras claves: Antibiótico, infección, *Helicobacter pylori*, patogenicidad, resistencia, virulencia.

2 ABSTRACT

The *Helicobacter pylori* is a Gram-negative bacterium of great public health importance since it can present high pathogenicity and virulence. Several studies estimate that around half of the world population is infected with *H. pylori*, with children and young people being the group with the highest incidence, while the highest prevalence occurs in adults. For a strain to be considered pathogenic, and therefore virulent, it must be able to secrete the CagA and VacA components, which are the ones that cause gastritis, ulcers, and possibly gastric cancer. This is why, of all people infected with *H. pylori*, only a few acquire symptoms, initially gastritis, which if left untreated, can develop into a gastric ulcer in the stomach or duodenum, and which eventually, such an ulcer can become gastric cancer due to constant damage, accompanied by severe inflammation. Currently there are treatments to combat *H. pylori*, which generally consists of taking an antibiotic and an antisecretory agent, although depending on the degree of infection, more antibiotics or bismuth compounds can be added. *H. pylori* infections are difficult to treat because the bacteria might have resistance to antibiotic medicine, which is a worldwide health problem.

Keywords: Antibiotics, infection, *Helicobacter pylori*, pathogenicity, resistance, virulence,

3 INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa que infecta la mucosa gástrica humana. Es un espirilo que mide de 2 a 4 μm de longitud y de 0,5 a 1 μm de ancho. Presenta de 4 a 6 flagelos lofótricos, respiración microaerófila con crecimiento óptimo en presencia de 5 a 15 % de oxígeno. No forma esporas, habita en el epitelio gástrico humano (Öztekin et al., 2021).

Crece a temperaturas que oscilan los 30 a 37 °C. Estas condiciones se cumplen en el tracto gastrointestinal. La bacteria puede sobrevivir en alimentos como en fruta y verduras frescas, aves, pescados, carne y algunos productos lácteos (Sánchez-Alonso et al., 2021a).

Las cepas de *H. pylori* se agrupan en dos grandes familias nombradas tipo I y tipo II. Esta clasificación se basa en la expresión dos factores de virulencia de presencia variable que son el antígeno A asociado a la citotoxina o CagA y la citotoxina vacuolizante VacA. Las cepas de *H. pylori* varían considerablemente en cuanto a patogenicidad y carcinogenicidad. Así, las cepas más virulentas son portadoras del gen *CagA* asociado a citotoxinas que codifican un gen oncogénico (Ansari y Yamaoka, 2019).

Estudios sugieren que la existencia de cepas de *H. pylori* más virulentas, cepas productoras de la toxina VacA y las que expresan el gen *cagA* han sido asociadas con mayor riesgo al cáncer gástrico. Investigaciones recientes muestran que los pacientes infectados que presentan gastritis atrófica severa, gastritis predominante, metaplasia intestinal, úlceras gástricas o pólipos hiperplásicos son pacientes con mayor riesgo de cáncer gástrico (Kim y Wang, 2021).

Es un microorganismo patógeno asociado con gastritis, úlceras y cáncer gástrico, patologías en las que la prevalencia de *H. pylori* es mayor al 68,0%. La asociación entre la infección con *H. pylori* y el cáncer gástrico es estrecha, por lo

que en 1994 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) lo catalogó como patógeno carcinógeno de tipo 1.

H. pylori en 1994 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como cancerígeno tipo I y fue ratificada en 2010. Aislada por primera vez por dos científicos australianos: Barry Marshall y John Warren en prácticamente todos los pacientes con inflamación gástrica, úlcera de duodeno o úlcera gástrica por lo cual recibieron el premio nobel de medicina en 2005 (OPS, 2021).

Se conoce que la infección con *H. pylori* es la principal causa de gastritis crónica, úlceras pépticas y el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico. Estudios señalan que solo un pequeño grupo desarrolla cáncer gástrico o úlceras pépticas. La mayoría de infectados, más del 70%, son asintomáticos. Entre los aspectos más relevantes de la infección son: inflamación crónica, disminución de la secreción ácida y proliferación celular sin control o excesiva. Este último aspecto influye en el proceso de carcinogénesis (Kim y Wang 2021).

Un tipo de gastritis asociada con la infección por *H. pylori*, la gastritis atrófica multifocal, se vincula con un proceso precanceroso. También puede estar relacionado con la úlcera duodenal. Esta anomalía podría relacionarse a mutaciones en el ADN de *H. pylori* que puede inducir la hipermetilación del ADN, en regiones de alto contenido de Guanina y Citocina, silenciando a los genes asociados con la supresión de tumores (Muhammad et al., 2019).

Este microorganismo presenta un rango estrecho de huéspedes y órganos diana. Generalmente, la infección puede durar toda la vida, debido a una fuerte adaptación a su hábitat natural, la capa de moco que recubre las células epiteliales gástricas (den Hoed y Kuipers, 2020).

H. pylori carece de varias de las vías biosintéticas que se encuentran en bacterias menos especializadas. A partir de comparaciones genómicas y estudios metabólicos *H. pylori* ha mostrado una ruta metabólica reducida que carece de rutas biosintéticas para algunos aminoácidos. Por todo esto, se puede cultivar solo en un medio definido químicamente que contenga aminoácidos como arginina,

histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina y valina, lo cual dificulta su crecimiento y aislamiento *in vitro* (Sánchez-Alonso, 2021b).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que cerca del 13% de los casos de cáncer diagnosticados en 2018 se atribuyeron a infecciones causadas por este patógeno. Estudios demuestran que la infección por *H. pylori* está íntimamente relacionada con varias enfermedades gastrointestinales entre ellos el cáncer gástrico (Elsahir et al., 2022).

El cáncer gástrico (CG) es la segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. También representa una de las cargas de cáncer más elevadas, cuando se mide en función de los años de vida perdidos ajustados por discapacidad (OMS, 2022).

Para el año 2019, en el Ecuador el cáncer de estómago causó el 12,8% (95% Intervalos de confianza: 9,129% – 17,42%) de las defunciones por cada 100 000 habitantes, siendo esta la menor cifra desde el 2002. Estas cifras ubican al Ecuador en el Quintil 5: 80 - 100% entre todos los países de la Américas superado solo por Perú, Guatemala y Chile (OPS, 2021).

Actualmente, en el Ecuador, el cáncer gástrico tiene una incidencia de 15.9 casos por cada 100 000 habitantes en hombres y 9.8 casos por 100 000 habitantes en mujeres (Edición Médica, 2023).

La OMS, en el 2017, clasificó a *Helicobacter pylori* como una bacteria resistente a los antibióticos, específicamente a la claritromicina y en el 2021 es clasificada, por la OMS, en la lista de prioridad de patógenos multirresistentes como Prioridad 2: Elevada, que significa que la resistencia de esta bacteria se encuentra en ascenso y que presenta un problema de salud comunitario.

Existe una clasificación de resistencia antibiótica cuando se trata de *H. pylori*. La resistencia primaria, que se trata en pacientes que no han tenido un tratamiento de erradicación; y la secundaria que es cuando ya se ha hecho dicho tratamiento.

Actualmente a nivel global, las tasas de ambas resistencias para claritromicina, levofloxacina y metronidazol están por encima del 15% (Ng et al. 2023).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la información sobre la microbiología de *Helicobacter pylori* y el papel que desempeña el patógeno en el desarrollo del cáncer gástrico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la patogenicidad de *Helicobacter pylori*.
- Analizar la relación de *Helicobacter pylori* y el desarrollo del cáncer gástrico.
- Detallar la prevención, diagnóstico y tratamiento de *Helicobacter pylori*.
- Conocer la resistencia microbiana de *Helicobacter pylori*.

5 MARCO TEÓRICO

5.1 PATOGENICIDAD DE *H. pylori*

La patogenicidad de un organismo se define como el potencial de éste para causar una enfermedad, siendo patógeno al causar una enfermedad, caso contrario, no sería patógeno. La virulencia de un organismo es la cuantificación del daño que produce un organismo en caso de ser patógeno, es decir, cuán severa es la enfermedad que causa (Johnson, 2018).

H. pylori es una bacteria patógena capaz de producir una gran cantidad de enfermedades, desde úlceras hasta cáncer. Existen, principalmente, dos grupos de *H. pylori* y su diferencia es la producción de las toxinas VacA y CagA. El grupo más patogénico de bacterias son aquellas capaces de producir ambas toxinas (Sharndama y Mba, 2022).

La patogenicidad de *H. pylori* no depende únicamente de estas toxinas, sino que depende de todo un sistema patogénico que consiste en la colonización gástrica, patogenicidad y virulencia, y desregulación del hospedero (Baj et al., 2021).

Para que *H. pylori* pueda realizar sus funciones patogénicas y de virulencia, primero tiene que invadir el tejido estomacal y colonizarlo (Imoto et al., 2023). Por lo que este aspecto está acompañado de varios factores que influyen en él, los cuales son la motilidad de la bacteria, la quimiotaxia ácida, la absorción de níquel y la adherencia a las células de hospedador (Cheek et al., 2021).

La motilidad realizada por los flagelos de *H. pylori* es de vital importancia ya que no solo proporcionan movimiento para poder llegar a las células epiteliales del estómago y puede actuar como adhesinas para el inicio de la invasión bacteriana (Sharndama y Mba, 2022).

El flagelo de *H. pylori* es un filamento sumamente complejo ya que está compuesto por varias proteínas, entre ellas las FlaA, FlaB (Sharndama y Mba, 2022). Además, el regulador de consumo de hierro, Fur, y una fuerza de protones promueven el movimiento flagelar con una mejor eficiencia (Loh et al., 2023).

Se descubrió que mutantes de *H. pylori* para las proteínas mencionadas muestran una baja tasa de colonización o inhabilidad de esta, ya que no pueden moverse en el ambiente y no pueden adherirse a epitelio (Botting et al., 2023).

La quimiotaxia ácida está relacionada con los quimiorreceptores que tiene la bacteria *H. pylori*, TlpA, B, C, D; la kinasa CheA, el regulador de respuesta CheY y proteínas esenciales para la quimiotaxia (Jhonson, 2018). La quimiotaxia se define como el movimiento dirigido por señales química (Zhou et al., 2023) y en el caso de *H. pylori* para poder encontrar la mucosa que recubre las células epiteliales y la capa de hipoclorito (Sharndama y Mba, 2022).

La absorción de níquel es otro aspecto importante para la supervivencia de la bacteria en el ambiente ácido de un estómago ya que es un elemento esencial en la maduración de procesos fisiológicos de importancia médica como la maduración de las enzimas ureasa e hidrogenasa para que comiencen su actividad y la bacteria pueda sobrevivir y llegar a las células epiteliales (Maier y Beinot, 2019)

La adherencia celular es sumamente importante ya que es uno de los primeros pasos de una infección de *H. pylori*, siendo esta afectada por proteínas de membranas que posee la bacteria, por ejemplo, BabA, SabA (Sharndama y Mba, 2022).

La producción de los factores de virulencia CagA y VacA es la característica que hace que *H. pylori* pueda ser patogénica. Estos factores permiten a la bacteria infectar y colonizar las células del hospedero, ya que modifican a las células del hospedador (Baj et al., 2020).

CagA, conocida como el producto de gen citotóxico asociado, es un gen de virulencia que puede expresarse en *H. pylori* siendo su presencia necesaria para

determinar una cepa de esta bacteria patógena o no. La proteína derivada de este gen está ligada a la adhesión del cuerpo patógeno a la célula, ya que tiene que ser inyectado directamente al citosol de la célula hospedera para disminuir la tasa de proliferación e incrementar la de apoptosis, además de favorecer la acumulación de células pro-inflamatorias (Ansari y Yamaoka, 2019).

VacA es una proteína cuya función es inducir la utilización de la membrana citoplasmática para incrementar el tiempo de vida de la bacteria desactivando la apoptosis. Esta toxina cuando ingresa a la célula epitelial previene o interrumpe procesos metabólicos como el de la mitocondria, además de evitar la acumulación de linfocitos T y así el sistema de limpieza y reemplazo celular (Ansari y Yamaoka, 2019).

Para completar el proceso patogénico de infección, *H. pylori* debe escapar del sistema inmune y desregular las células. Gracias a su escape del sistema inmune, muchas personas son asintomáticas y solo unas pocas desarrollan las enfermedades relacionadas a la bacteria (Karkhah et al., 2019). Estas infecciones asintomáticas pueden ser explicadas por la producción de péptidos antimicrobianos (Imoto et al., 2023).

5.2 INFECCIÓN CAUSADA POR *H. pylori*

La infección causada por *H. pylori* usualmente se da en la infancia, y puede quedarse asintomática por varios años sin causar mayores adversidades. La infección inicial puede causar síntomas como dolores fuertes abdominales, fiebre y náuseas (de Brito et al., 2019); pero es posible que las infecciones produzcan condiciones posteriores (Muzaheed, 2020).

Entre las enfermedades que puede causar una infección de *H. pylori* está la formación de úlceras pépticas en el antro del estómago, úlceras en el duodeno y varias formas de cáncer gástrico; además de esto, si la infección se da en la niñez, se puede dar otras condiciones como una relación inversa con asma bronquial, crecimiento retardado no cerebral y deficiencia de hierro (Gravina et al., 2018).

H. pylori casi siempre producirá gastritis, aguda o crónica cada vez que comience a mostrar síntomas, porque la gran parte de la población infectada por esta bacteria no tienen síntomas (Liu et al., 2021). Esta gastritis es la inflamación de la mucosa gástrica causada por células pro-inflamatorias; esto causa malestar y dolores en el paciente (de Brito et al., 2019).

Cuando la gastritis perdura y las células epiteliales sufren una exposición constante a las toxinas liberadas por la bacteria, se puede formar una úlcera péptica, la cuál es una perforación del tejido epitelial, el mismo que expone células internas a los factores extremos acídicos del estómago, permitiendo la entrada del ácido clorhídrico. Esta úlcera produce dolores severos en la persona (Kavitt et al., 2019).

Junto a los riesgos de una úlcera gástrica, como lo es el sangrado, también se le puede agregar el desarrollo de cáncer gástrico de cualquier tipo (Kavitt et al., 2019). Al ser expuesto a inflamación y a daño químico por parte del ácido clorhídrico, las células de la úlcera comienzan a demostrar daños estructurales, promoviendo errores en la regulación del ciclo de la célula, lo que conlleva al desarrollo de cáncer (Kwon et al., 2019).

Además de la posibilidad de desarrollo de cáncer, Gravina y colaboradores en el año 2018, hacen una recolección de enfermedades no gastrointestinales que puede provocar *H. pylori* es una persona en desarrollo como lo es asma bronquial. Esta asma, está inversamente relacionado a la infección con la bacteria, ya que la bacteria provoca un desbalance en la concentración de citoquinas Th1, las cuales son las que provocan la reacción alérgica que puede culminar con el desarrollo de asma bronquial (Gravina et al., 2018).

H. pylori se encuentra ligada al desarrollo de enfermedades neurológicas como lo es la enfermedad de Alzheimer, cuya infección incrementa en una magnitud de 1.6 el desarrollo de esta condición neurológica (Doulberis et al., 2018) aunque no está claro el mecanismo de accionar para este incremento, se tienen algunas teorías. Otra enfermedad con la cual se encontró una relación es con la

múltiple esclerosis, la enfermedad desmielinizante, aunque esta relación es inversa y todavía hay controversia en las investigaciones (Arjmandi et al., 2022).

Actualmente se están realizando investigaciones para determinar con qué otra enfermedad está relacionada la infección de *H. pylori* (Gravina et al., 2018).

5.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR *H. pylori*

Muchos estudios que es posible que alrededor del 50% población adulta está infectada con *H. pylori* y que esta prevalencia varía entre países en vías de desarrollo y los países desarrollados, siendo los que se están desarrollando los que presentan una mayor prevalencia (Li et al., 2023). La variación de prevalencia es tan significativa, que en países desarrollados la prevalencia de la bacteria puede variar de ciudad a ciudad (de Martel et al., 2020).

5.4 FACTORES DE RIESGO

H. pylori tiene varios factores de riesgo, entre los cuales están la edad, siendo los niños y adolescentes entre los 12 y 17 años los más vulnerables a la infección. Un estudio provee datos de prevalencia, estos se dividen en diferentes grupos de edad; en los niños menores a 6 años, la prevalencia es de 18,2%, esta incrementa a 49,3% en los adolescentes de 12 a 17 años (Elsahir et al., 2022).

Por otro lado, otro estudio menciona que, en los niños de 3 a 7 años, la prevalencia es de 39,5%; en niños de 8 a 12, la prevalencia es de 41,0%; mientras que en adolescentes 13 a 16, la prevalencia es de 54,5%; además la infección usualmente se da en estas edades, persistiendo hasta la adultez. Además de la edad, otro factor de riesgo importante es la situación socioeconómica en la cual se encuentre una persona, ya que en esta situación el contacto con superficies contaminadas es alta (Muzaheed, 2020).

5.5 PREVENCIÓN

La prevención de *H. pylori* es una situación multifactorial, que incluye limpieza del agua y alimentos; situación socioeconómica, la cual consiste en mantener aisladas a las personas contagiadas, y promover el uso de utensilios, ropa o ambiente limpios y desinfectados (Brito et al., 2019).

Una forma de prevención natural y fácil es el consumo regular de comidas con niveles apropiados de polifenoles. Estos compuestos son orgánicos que cumplen una variedad de funciones biológicas, como su contribución con la salud gastrointestinal, porque pueden inhibir la proliferación de *H. pylori* (Wang et al., 2023). Algunos alimentos que contienen niveles apropiados de polifenoles son algunas frutas como la manzana, arándanos, frambuesas, frutilla, mora y demás.

De la misma manera, comidas que mejoren y fortifiquen el recubrimiento estomacal pueden servir como prevención de *H. pylori*, ya que dificultaría el intento de infección de la bacteria; entre estas comidas está el té verde, ajo y productos lácteos obtenidos mediante fermentación. Esto se debe a que dichos alimentos poseen propiedades antibacterianas (Mashner, 2020).

Otro factor importante para la prevención de la infección de *H. pylori* es el nivel de Zinc en la mucosa gástrica. Este elemento tiene un rol importante en el ciclo celular, sirviendo como herramienta de reparación para varios puntos, desde la reparación del ADN y buena progresión del ciclo celular (Chao, 2023).

La ingesta de altos niveles de sal y de fitatos, que se encuentran en la cubierta de algunas semillas, pueden afectar la mucosa y los niveles zinc. La sal produce hiperplasia, haciendo que las células se repliquen de manera descontrolada (Balendra et al. 2023). Mientras que los fitatos inhiben la absorción de Zinc, provocando un déficit, y por ende, lesiones en la mucosa gástrica (Gibson et al. 2018).

En el estudio de Sempértégui et al. (2007) muestra una relación en la deficiencia de Zinc y el nivel de severidad de la infección de *H. pylori*. En la que, las personas con mayor déficit de Zinc presentaban una infección más severa.

5.6 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE *H. pylori*

Varias técnicas de diagnóstico para *H. pylori* han sido desarrolladas a lo largo del tiempo, pero para que sean utilizadas en prácticas clínicas por los miembros del cuerpo médico es necesario que dichas técnicas superen un 90% de precisión diagnóstica (Dore y Pes, 2021). Estas técnicas de diagnóstico se pueden dividir en dos grupos, Técnicas no invasivas y Técnicas invasivas.

5.6.1 Técnicas no invasivas

Como su nombre lo indica, este tipo de técnicas no requieren que la extracción de un tejido del cuerpo o la inserción de herramientas médicas dentro del cuerpo. Para detectar *H. pylori* se pueden utilizar las siguientes técnicas.

Prueba de antígeno de heces, esta técnica posee un alto nivel de especificidad y sensibilidad, de alrededor de 94 y 97%. Esta técnica detecta antígenos de *H. pylori* en las heces. Para esta bacteria se utilizan dos tipos de prueba, inmunoensayo enzimático y ensayo inmunocromatográfico, utilizando para ambas anticuerpos policlonales o monoclonales, siendo los antígenos más utilizados para la detección de *H. pylori* la CagA, VacA y la UreA (Dore y Pes, 2021).

Un inmunoensayo enzimático consiste en la utilización de una enzima como un marcador para reemplazar marcadores radioactivos. Esta enzima está unida a un anticuerpo o a un antígeno, después, dicho anticuerpo o antígeno forma un inmunocomplejo con el anticuerpo o antígeno que se quiera analizar. Esta unión hace que la enzima provoque un cambio de color observable (Martínez y Officer, 2023).

El ensayo inmunocromatográfico, también conocido como prueba de flujo lateral, es un ensayo simple que detecta la presencia o ausencia de la molécula

que se quiera estudiar, en el caso de *H. pylori* se buscaría la presencia o ausencia de antígenos. Esta técnica es utilizada para realizar la prueba rápida de SARS-CoV-2. Para *H. pylori* se ubica una muestra líquida para que corra a través de la membrana de análisis, en donde se encuentran anticuerpos que se unen a un antígeno específico, y luego anticuerpos que se unen a los anticuerpos primeros para verificar si la prueba fue válida (Immunochromatography guide, s.f).

Para estos estudios se mencionan dos posibilidades de anticuerpos, los monoclonales y los policlonales. Los anticuerpos monoclonales son los que provienen de una línea celular originada por la clonación de un único linfocito B. Mientras que los anticuerpos policlonales son derivados de diferentes líneas de linfocitos B (Labsclinics, 2018).

Estudios comparativos han demostrado que el uso de anticuerpos monoclonales proporciona mejores resultados que el uso de anticuerpos policlonales y a su vez, que el inmunoensayo enzimático es mejor que el ensayo inmunocromatográfico (Dore y Pes, 2021).

La prueba de aliento de urea conocida por sus siglas en inglés UBT, la prueba de aliento de urea es la prueba no invasiva más popular y precisa para la detección de *H. pylori* (Dore y Pes, 2021).

Esta prueba aprovecha la capacidad de la bacteria de metabolizar la urea en dióxido de carbono, por ello, la técnica en sí es relativamente sencilla. Primero, la persona que se va a realizar la prueba ingiere una pastilla que contiene urea, la que a su vez tiene un carbono marcado, usualmente un carbono ^{13}C o ^{14}C , luego, si existe la presencia de *H. pylori* en el estómago, la bacteria va a transformar la urea marcada en dióxido de carbono y amoníaco (Parikh y Ahlawat, 2022).

Dicho dióxido de carbono, que tiene el ^{13}C o ^{14}C , va a moverse hacia el torrente sanguíneo por difusión y salir por los pulmones para ser analizado por un dispositivo que detecta y cuantifica la cantidad de dióxido de carbono marcado (Godbole et al., 2020).

Esta prueba exhibe un porcentaje de sensibilidad y especificidad cercano al 95% bajo procedimiento estandarizados, inclusive cuando factores externos pueden afectar el resultado de la prueba, como factores del paciente o de *H. pylori* (Godbole et al., 2020).

5.6.2 Técnicas invasivas

Las técnicas invasivas son procedimientos en los que es necesaria la introducción de instrumentos médicos en el cuerpo del paciente (NCI, 2011).

La endoscopía es un procedimiento en el cuál un médico inserta un dispositivo con forma de tubo delgado y largo con una cámara pequeña en el extremo, llamado endoscopio, para poder ver el interior del paciente (Godbole et al., 2020).

Para los casos de diagnóstico de *H. pylori* se inserta el endoscopio a través del orificio bucal hasta llegar al estómago, en el cual se buscarán enfermedades relacionadas con la bacteria, como lo son úlceras pépticas, gastritis atrófica, linfoma en tejido linfoide asociado a la mucosa y cáncer gástrico (Dore y Pes, 2021).

Además, una endoscopía es el primer paso para realizar otras técnicas invasivas ya que permite la toma de una biopsia, extracción de un tejido (Godbole et al., 2020).

La histología es la rama de la biología que se enfoca en el estudio de tejidos a través del microscopio. Es utilizada frecuentemente en la medicina como técnica de diagnóstico para diversas enfermedades, como lo son la malaria y *H. pylori* (Dore y Pes, 2021).

Esta técnica fue la primera en ser utilizada para el diagnóstico de *H. pylori* y ha sido considerada como el estándar perfecto para una detección directa. Aunque tiene bastantes factores que influyen en la calidad de resultados, por ejemplo; el número de biopsias realizadas y la ubicación del tejido extraído, se recomienda realizar más de una biopsia, tanto en el antrum y el corpus del estómago para

reducir la tasa de error; métodos de tinción; inhibidores de bombas de protones y antibióticos, porque estos afectan a *H. pylori* y pueden hacer que el diagnóstico sea un falso negativo; y la experiencia del patólogo (Godbole et al., 2020).

Existen muchos métodos de tinción utilizados para la histología de *H. pylori* como es la tinción de hematoxilina y eosina, Giemsa y tinción inmunológica, entre otros; siendo la tinción inmunológica que mejor resultados tiene, pero la de hematoxilina y eosina es suficiente para el diagnóstico de la bacteria (Dore y Pes, 2021).

La prueba de ureasa rápida tiene sus cualidades; no costosa, rápida, fácilmente utilizable, altamente específica y muy bien distribuida; hace que sea el método invasivo de detección de *H. pylori* la más útil (Dore y Pes, 2021). Esta prueba, similarmente a la prueba de aliento de urea, la prueba aprovecha la actividad de la ureasa de transformar urea en amonio y dióxido de carbono, pero a diferencia de la prueba mencionada, esta utiliza la presencia de amonio para detectar, a través de un monitor de pH, un cambio de color y de nivel de pH (Godbole et al., 2020).

Existen paquetes comerciales para realizar la prueba de ureasa rápida, además, existen diferentes bases de la prueba como base en gel, papel y en líquido. Estos se ven afectados por la cantidad de bacterias de *H. pylori* que puede haber en el estómago, necesitándose un aproximado de 10 000 organismos para que exista un resultado positivo. Por otro lado, los medicamentos que afectan la actividad de la ureasa pueden llegar a proporcionar falsos negativos; incluyendo la cantidad de biopsias que se utilicen para la prueba, siendo la tendencia general, mientras más biopsias, mejores resultados. Estos paquetes de prueba rápida tienen alrededor de 95 – 100% de especificidad, y 85 – 95% de sensibilidad (Dore y Pes, 2021).

Realizar cultivos bacterianos de *H. pylori* es un proceso complicado, porque se tienen que preparar las muestras, siendo estas las biopsias estomacales, procurar el medio de transporte adecuado, junto con el medio de cultivo específico de *H. pylori*, además de preparar el ambiente de incubación (Godbole et al., 2020).

El medio de transporte puede ser el Medio de Transporte de Stuart o Portagerm pylori; mientras que los medios de cultivo pueden ser los agares de Pylori, Skirrow, sangre Columbia, Brucella, de infusión cardio cerebral o de soya tripticasa. Debido a estos parámetros específicos, este método de detección es muy específica, pero no tan sensible, ya que depende de la cantidad y calidad de las muestras de biopsias, de la exposición al ambiente durante su transporte, y la temperatura (Dore y Pes, 2021).

La PCR ha sido utilizada para diagnosticar *H. pylori* y para conseguir buenos resultados sobre especificidad y sensibilidad por encima de 95% (Godbole et al., 2020). Esta prueba puede realizarse con muestras obtenidas de forma invasiva o de no invasivas, por ejemplo, de biopsias, muestras de sangre o heces, o de ácido gástrico.

Esta variabilidad es una ventaja del PCR sobre otras formas de detección de *H. pylori*. Además, tiene otras ventajas, como la necesidad de una menor concentración de individuos bacterianos, obtención de resultados más rápidamente, la técnica por sí misma es rápida y sencilla, y por último, no posee de necesidades de transporte (Dore y Pes, 2021).

5.7 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *H. pylori*

Tratar *H. pylori* es complicado, porque la acción de una sola medicina antimicrobiana no es suficiente para erradicar la bacteria dentro del paciente (Duan et al., 2023).

El tratamiento contra este patógeno puede variar según algunos factores, como resistencia antibiótica, o nivel de infección; y consiste en la combinación de agentes antimicrobiales, y agentes antisecretores. Aunque, también, se está experimentando con probióticos o fitomedicina para incluir en los tratamientos (Hazef et al., 2020; Goderska et al., 2018).

5.7.1 Agentes antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos, o antibióticos, más utilizados para el tratamiento de *H. pylori* son metronidazol, claritromicina y levofloxacina, los cuáles depende de su concentración en la sangre. También es utilizada la amoxicilina; que, a diferencia de las otras tres medicinas, esta depende del tiempo y no de la concentración (Suzuki et al., 2022).

Además de estos compuestos antimicrobiales, también puede ser utilizado el bismuto, el cuál ayuda a la eliminación de bacterias que causen diarrea, disminución de la inflamación gastrointestinal, entre otros efectos (Duan et al., 2023).

El desarrollo de resistencias a los antimicrobianos se la puede atribuir a mutaciones que sufren los objetivos de los antibióticos. Por ejemplo, para la resistencia a la amoxicilina es posible una mutación en el gen *pbp14*, siendo este un gen que codifica para una proteína de receptor de membrana (Attaran et al., 2021).

5.7.2 Agentes antisecretores

También conocidos como inhibidores de las bombas de protones, PPI por su nombre en inglés, inhiben la actividad de la bomba de ácido gástrico, que es la encargada de producir las secreciones de ácido clorhídrico (Duan et al., 2023). Al inhibir esta actividad, el pH del estómago cambia y la presencia del ácido gástrico se ve reducida (Lee et al., 2022). Entre los antisecretores más comercializados están Rabeprazol, Omeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol (Suzuki et al., 2022).

5.7.3 Fitomedicina

Para una infección de *H. pylori* la utilización de antibióticos ha sido la forma principal de controlar a la bacteria; pero esto se ve limitado por el apareamiento de resistencia antimicrobial por parte de esta bacteria, además de presentar un

carácter no específico, afectando la flora del tracto gastrointestinal (Hazef et al., 2020).

La utilización de medicinas relacionadas a productos naturales inició como la medicina tradicional china, pero ha recibido más atención en los últimos siglos gracias a los avances tecnológicos. Para *H. pylori* se ha utilizado catequinas del té verde, jugo de arándano, propolis y extracto de ajo (Duan et al., 2023).

Se han desarrollado estudios que demuestran que la combinación de ácido siálico y las catequinas del té verde es efectiva para la prevención, tratamiento y erradicación de *H. pylori* en animales y en *in vitro*; aunque la tasa de efectividad sigue siendo baja para ser un tratamiento único, por lo que, actualmente se están realizando estudios sobre la implementación de esta medicina alternativa en tratamientos actuales (Hazef et al., 2020).

5.7.4 Probióticos

Los probióticos, frecuentemente asociados con el yogurt, son microorganismos vivos, usualmente levaduras y bacterias, que son ingeridos por una persona para mejorar la salud intestinal (Goderska et al. 2018). Se han realizado varios estudios sobre los efectos de la adición de probióticos en uno de los tratamientos utilizados para erradicar *H. pylori*, siendo este la terapia triple, la cual consta de dos antibióticos y un antisecretores (Duan et al., 2023).

Dichos estudios demuestran que la adición de probióticos reduce la diarrea relacionada a los antibióticos, pero no en el resultado de la terapia (Goderska et al., 2018). Hasta que se utilizó preparaciones probióticas de capsula y los relacionados a la leche fermentada, lo cual incrementó la erradicación en un 5 – 15%, y se especula que sea por la presencia de lactoferrina o glicomacropéptidos que posiblemente tengan actividad inhibidora sobre el *H. pylori* (Mashner, 2020).

5.7.5. Tratamientos aprobados

Existen varios tratamientos, o terapias para erradicar el *H. pylori*, las cuales consisten en combinaciones de antibióticos e inhibidores de secreción (Lee et al., 2022).

La terapia doble consiste en el uso de un antisecretor y la amoxicilina, para pacientes que no son alérgicos a la penicilina (Duan et al., 2023).

La terapia triple esta terapia consiste en utilizad dos antibióticos, a diferencia de la terapia doble, más un antisecretor. Dichos antibióticos son claritromicina y amoxicilina, mientras que el antisecretor más utilizado es el metronidazol (Suzuki et al., 2022).

La terapia cuádruple es similar a la terapia triple en cuanto al uso de antibióticos y antisecretores, pero a diferencia de esta, esta utiliza un compuesto de bismuto (Krzyzek et al., 2023).

La terapia concomitante es similar a la cuádruple porque utiliza cuatro medicamentos diferentes, pero a diferencia de esta, esta no utiliza un compuesto de bismuto, sino utiliza otro inhibidor de secreciones (Suzuki et al., 2022).

La terapia secuencial, de la misma forma que la concomitante, esta es similar a la cuádruple por utilizar cuatro medicamentos, pero en vez usar un compuesto de bismuto, utiliza otro antibiótico, para un total de tres antibióticos y un antisecretor (Lee et al., 2022).

5.8 RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE *H. pylori*

Antes de la producción en masa de los antibióticos, las infecciones eran un problema serio de la salud pública. Ahora es la resistencia a los antibióticos el verdadero problema (da Cunha et al., 2019).

Hay diferentes tipos de resistencia, usualmente se dividen en tres: Resistencia individual, en la que el patógeno es resistente a un solo antibiótico. Multirresistente, que puede tener varios grados de resistencia a diferentes antibióticos. Y Heterorresistencia, donde una subpoblación de un patógeno presenta un mayor grado de resistencia que el resto de las poblaciones (Tshibangu-Kabamba y Yamaoka, 2021).

Se ha evidenciado que *H. pylori* puede presentar resistencia tripe, cuádruple hasta séxtuple a antibióticos. Estos altos niveles de resistencia están afectados por factores biológicos y sociales (Boyanova et al., 2019).

De los factores biológicos resaltan la formación de biofilm por parte de la bacteria, dificultando la interacción con los antibióticos; y mutaciones que proveen de resistencia. Los efectos sociales prominentes son el mal uso de antibióticos, tratamientos fallidos o incompletos, y uso de medicina en mal estado (Boyanova et al., 2018).

Desde la adquisición de resistencia antibiótica por parte de *H. pylori* el tratamiento empírico, o estándar, ha visto una caída en su efectividad. Por esto es mucho más eficiente realizar un tratamiento individual, en el que utilice información sobre la resistencia existente en la persona infectada. Pero el análisis es difícil de realizar y no siempre es exitoso (Flores-Treviño et al., 2018).

6. CONCLUSIONES

Los estudios sobre *Helicobacter pylori* son extensos y diversos. Varían desde una descripción biológica del agente patógeno, patogenicidad, sintomatología, desarrollo y progresión de las condiciones producidas por una infección de la bacteria hasta estudios que relacionan la infección con otras enfermedades, como neuronales y alérgicas.

Un aspecto importante sobre la investigación de esta bacteria es el tratamiento que se utiliza para los intentos de erradicación, ya que *H. pylori* está demostrando resistencia a los antibióticos utilizados actualmente, característica comúnmente vista en demás bacterias patógenas. Convirtiendo la exploración en busca de nuevos métodos de tratamiento una carrera en contra reloj.

7. RECOMENDACIONES

Es importante reconocer que los factores de riesgo están anclados principalmente a la situación socioeconómica de una persona y la edad de esta, por lo que se recomienda que se realicen controles de calidad de agua por parte del gobierno para reducir la incidencia de las infecciones de *H. pylori*, además de promover concientización sobre la facilidad de contagio que tiene la bacteria y enseñar sobre las acciones de prevención que se pueden tomar.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2019). *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins*, 11(11), 677. <https://doi.org/10.3390/toxins11110677>
- Arjmandi, D., Abdollahi, A., Ardekani, A., Razavian, I., Razavian, E., Sartip, B., Mahjour, S., Parsa, H., Kyvanani, N. A., Marhoommirzabak, E., Kountouras, J., & Rostami, A. (2022). *Helicobacter pylori* infection and risk of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *Helicobacter*, 27(6). <https://doi.org/10.1111/hel.12927>
- Attaran, B., Salehi, N., Ghadiri, B., Esmaeili, M., Kalateh, S., Tashakoripour, M., Eshagh Hosseini, M., & Mohammadi, M. (2021). The penicillin binding protein 1A of *Helicobacter pylori*, its amoxicillin binding site and access routes. *Gut Pathogens*, 13(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00438-0>
- Baj, J., Forma, A., Sitarz, M., Portincasa, P., Garruti, G., Krasowska, D., & Maciejewski, R. (2020). *Helicobacter pylori* virulence factors—mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. *Cells (Basel, Switzerland)*, 10(1), 27. <https://doi.org/10.3390/cells10010027>
- Balendra, V., Amoroso, C., Galassi, B., Esposito, J., Bareggi, C., Luu, J., Scaramella, L., & Ghidini, M. (2023). High-salt diet exacerbates *H. pylori* infection and increases gastric cancer risks. *Journal of Personalized Medicine*, 13(9), 1325. <https://doi.org/10.3390/jpm13091325>
- Botting, J. M., Tachiyama, S., Gibson, K. H., Liu, J., Starai, V. J., & Hoover, T. R. (2023). FlgV forms a flagellar motor ring that is required for optimal motility of *Helicobacter pylori*. *PloS One*, 18(11), e0287514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287514>
- Boyanova, L., Hadzhiyski, P., Kandilarov, N., Markovska, R., & Mitov, I. (2019). Multidrug resistance in *Helicobacter pylori*: current state and future directions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(9), 909–915. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1654858>
- Chao, H.-C. (2023). Zinc deficiency and therapeutic value of zinc supplementation in pediatric gastrointestinal diseases. *Nutrients*, 15(19), 4093. <https://doi.org/10.3390/nu15194093>

- Cheok, Y. Y., Lee, C. Y. Q., Cheong, H. C., Vadivelu, J., Looi, C. Y., Abdullah, S., & Wong, W. F. (2021). An overview of *Helicobacter pylori* survival tactics in the hostile human stomach environment. *Microorganisms*, 9(12), 2502. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122502>
- da Cunha, R., Fonseca, & Calado. (2019). Antibiotic discovery: Where have we come from, where do we go? *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8(2), 45. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020045>
- de Brito, B. B., da Silva, F. A. F., Soares, A. S., Pereira, V. A., Santos, M. L. C., Sampaio, M. M., Neves, P. H. M., & de Melo, F. F. (2019). Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 25(37), 5578–5589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>
- de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., & Clifford, G. M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet. Global Health*, 8(2), e180–e190. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
- den Hoed, C. M., & Kuipers, E. J. (2020). *Helicobacter pylori* Infection. En *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases* (pp. 476–480). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00045-4>
- Dore, M. P., & Pes, G. M. (2021). What Is New in *Helicobacter pylori* Diagnosis. An Overview. *Journal of Clinical Medicine*, 10(10), 2091. <https://doi.org/10.3390/jcm10102091>
- Doulberis, M., Kotronis, G., Thomann, R., Polyzos, S. A., Boziki, M., Gialamprinou, D., Deretzi, G., Katsinelos, P., & Kountouras, J. (2018). Review: Impact of *Helicobacter pylori* on Alzheimer's disease: What do we know so far? *Helicobacter*, 23(1). <https://doi.org/10.1111/hel.12454>
- Duan, M., Liu, J., & Zuo, X. (2023). Dual therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Chinese Medical Journal*, 136(1), 13–23. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002565>
- Edición Médica. (2023, enero 23). *Alta incidencia de cáncer de estómago en Ecuador*. Edición Médica. <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/en-ecuador-la-mayoria-de-casos-de-cancer-de-estomago-se-diagnostican-en-estadio-iv-100113>

- Elshair, M., Ugai, T., Oze, I., Kasugai, Y., Koyanagi, Y. N., Hara, K., Ito, H., & Matsuo, K. (2022). Impact of socioeconomic status and sibling number on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection: a cross-sectional study in a Japanese population. *Nagoya Journal of Medical Science*, 84(2), 374–387. <https://doi.org/10.18999/nagjms.84.2.374>
- Flores-Treviño, S., Mendoza-Olazarán, S., Bocanegra-Ibarias, P., Maldonado-Garza, H. J., & Garza-González, E. (2018). *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 12(8), 819–827. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1496017>
- Gibson, R. S., Raboy, V., & King, J. C. (2018). Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutrition Reviews*, 76(11), 793–804. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy028>
- Godbole, G., Mégraud, F., & Bessède, E. (2020). Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 25(S1). <https://doi.org/10.1111/hel.12735>
- Goderska, K., Agudo Pena, S., & Alarcon, T. (2018). *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8535-7>
- Gravina, A. G., Zagari, R. M., Musis, C. D., Romano, L., Loguercio, C., & Romano, M. (2018). *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 24(29), 3204–3221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3204>
- Hafez, R., El-Didamony, G., Wagih Abd Elkader, E., Said Elazzoni, A., Mohammed Basha, O., Mohamed, A. M., & Mohammed, H. (2020). Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Egyptian Medicinal Plants and Bacteriophages. *Microbes and Infectious Diseases*, 0(0), 0–0. <https://doi.org/10.21608/mid.2020.29154.1009>
- Immunochromatography guide. (s.f.). Creative-diagnostics.com. Retrieved June 6, 2023, from <https://www.creative-diagnostics.com/Immunochromatography-guide.htm>
- Imoto, I., Yasuma, T., D'Alessandro-Gabazza, C. N., Oka, S., Misaki, M., Horiki, N., & Gabazza, E. C. (2023). Antimicrobial Effects of Lactoferrin against

- Helicobacter pylori* Infection. Pathogens, 12(4).
<https://doi.org/10.3390/pathogens12040599>
- Johnson, D. I. (2018). Bacterial Virulence Factors. En *Bacterial Pathogens and Their Virulence Factors* (pp. 1–38). Springer International Publishing.
- Karkhah, A., Ebrahimpour, S., Rostamtabar, M., Koppolu, V., Darvish, S., Vasigala, V. K. R., Validi, M., & Nouri, H. R. (2019). *Helicobacter pylori* evasion strategies of the host innate and adaptive immune responses to survive and develop gastrointestinal diseases. *Microbiological Research*, 218, 49–57.
<https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.09.011>
- Katelaris, P., Hunt, R., Bazzoli, F., Cohen, H., Fock, K. M., Gemilyan, M., Malfertheiner, P., Mégraud, F., Piscocya, A., Quach, D., Vakil, N., Vaz Coelho, L. G., & LeMair, A. (2021). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. [Worldgastroenterology.org](https://www.worldgastroenterology.org).
<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-english-2021.pdf>
- Kavitt, R. T., Lipowska, A. M., Anyane-Yeboah, A., & Gralnek, I. M. (2019). Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease. *The American Journal of Medicine*, 132(4), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.009>
- Kim, J., & Wang, T. C. (2021). *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 31(3), 451–465. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.03.003>
- Koizumi, Y., Tsubono, Y., Nakaya, N., Kuriyama, S., Shibuya, D., Matsuoka, H., & Tsuji, I. (2004). Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 112(6), 1049–1055.
<https://doi.org/10.1002/ijc.20518>
- Krzyżek, P., Puca, V., & Grande, R. (2023). Editorial: *Helicobacter pylori* and its mechanisms of antibiotic survival. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1164227>
- Labclinics (2018, September 7). Anticuerpos Policlonales vs Monoclonales. [Labclinics.com](https://www.labclinics.com); [weblab.immograf.com](https://www.weblab.immograf.com).
<https://www.labclinics.com/2018/09/07/anticuerpos-policlonales-vs-monoclonales/>

- Kwon, D.-A., Kim, Y. S., Baek, S. H., Kim, S.-K., Kim, H. K., Jo, S.-K., Jung, U., Park, H.-R., & Lee, H. S. (2019). Protective effects of a standardized extract (HemoHIM) using indomethacin- and ethanol/HCl-induced gastric mucosal injury models. *Pharmaceutical Biology*, *57*(1), 543–549. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1651875>
- Lee, Y.-C., Dore, M. P., & Graham, D. Y. (2022). Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Annual Review of Medicine*, *73*(1), 183–195. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-020814>
- Li, Y., Choi, H., Leung, K., Jiang, F., Graham, D. Y., & Leung, W. K. (2023). Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, *8*(6), 553–564. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5)
- Liu, J.-F., Guo, D., Kang, E.-M., Wang, Y.-S., Gao, X.-Z., Cong, H.-Y., Liu, P., Zhang, N.-Q., & Wang, M.-Y. (2021). Acute and chronic infection of *H. pylori* caused the difference in apoptosis of gastric epithelial cells. *Microbial Pathogenesis*, *150*(104717), 104717. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104717>
- Loh, J. T., Struttmann, E. L., Favret, N., Harvey, M. L., Pakala, S. B., Chopra, A., McClain, M. S., & Cover, T. L. (2023). A positively selected *fur*-R88H mutation enhances *Helicobacter pylori* fitness in a high-salt environment and alters fur-dependent regulation of gene expression. *Infection and Immunity*, *91*(2). <https://doi.org/10.1128/iai.00420-22>
- Maier, R., & Benoit, S. (2019). Role of nickel in microbial pathogenesis. *Inorganics*, *7*(7), 80. <https://doi.org/10.3390/inorganics7070080>
- Martínez, L. M., & Officer, S. C. S. (2023, May 25). Enzyme immunoassay. Sepmag.Eu; Sepmag. <https://www.sepmag.eu/blog/enzyme-immunoassay>
- Mashner. (2020). Baldwin county residents learn about best foods you can eat to help heal A stomach ulcer. *Gut Authority*. <https://thegutauthority.com/baldwin-county-residents-learn-about-best-foods-you-can-eat-to-help-heal-a-stomach-ulcer/>
- Muhammad, J., Eladl, M., & Khoder, G. (2019). *Helicobacter pylori*-induced DNA methylation as an epigenetic modulator of gastric cancer: Recent outcomes and future direction. *Pathogens*, *8*(1), 23. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010023>

- Muzaheed. (2020). *Helicobacter pylori* Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors. *TheScientificWorldJournal*, 2020, 3018326. <https://doi.org/10.1155/2020/3018326>
- Ng, H.-Y., Leung, W. K., & Cheung, K.-S. (2023). Antibiotic resistance, susceptibility testing and stewardship in *Helicobacter pylori* infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11708. <https://doi.org/10.3390/ijms241411708>
- OMS. (2017). *La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos.* Who.int. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- OMS. (2021). *Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS.* Paho.org. <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
- OPS. (2021). Erradicar la infección por *Helicobacter pylori* es todo un reto local y mundial. Retrieved from Erradicar la infección por *Helicobacter pylori* es todo un reto local y mundial. <https://www.paho.org/es/noticias/8-3-2021-erradicar-infeccion-por-helicobacter-pylori-es-todo-reto-local-mundial>
- OPS (2021). La carga de los cánceres malignos en la Región de las Américas, 2000-2019. Portal de datos. Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/enlace/carga-canceres-malignos>
- Öztekin, M., Yılmaz, B., Ağagündüz, D. y Capasso, R. (2021). Overview of *Helicobacter pylori* infection: Clinical features, treatment, and nutritional aspects. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 9(4), 66. <https://doi.org/10.3390/diseases9040066>
- Parikh, N. S., & Ahlawat, R. (2022). *Helicobacter pylori*. StatPearls Publishing.
- Rona, K. A., Schwameis, K., Zehetner, J., Samakar, K., Green, K., Samaan, J., Sandhu, K., Bildzukewicz, N., Katkhouda, N., & Lipham, J. C. (2017). Gastric cancer in the young: An advanced disease with poor prognostic features. *Journal of Surgical Oncology*, 115(4), 371–375. <https://doi.org/10.1002/jso.24533>
- Sáenz, R. (2015). “*Helicobacter pylori*, Hoy”. Una Historia De 30 Años.... *Revista médica Clínica Las Condes*, 26(5), 572–578. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.09.004>

- Sánchez-Alonzo, K., Arellano-Arriagada, L., Castro-Seriche, S., Parra-Sepúlveda, C., Bernasconi, H., Benavidez-Hernández, H., Campos, V. L., Sáez, K., Smith, C. T., & García-Cancino, A. (2021). Temperatures outside the optimal range for *Helicobacter pylori* increase its harboring within Candida yeast cells. *Biology*, *10*(9), 915. <https://doi.org/10.3390/biology10090915>
- Sánchez-Alonzo, K., Silva-Mieres, F., Arellano-Arriagada, L., Parra-Sepúlveda, C., Bernasconi, H., Smith, C. T., Campos, V. L., & García-Cancino, A. (2021). Nutrient deficiency promotes the entry of *Helicobacter pylori* cells into Candida yeast cells. *Biology*, *10*(5), 426. <https://doi.org/10.3390/biology10050426>
- Sempértegui, F., Díaz, M., Mejía, R., Rodríguez-Mora, O. G., Rentería, E., Guarderas, C., Estrella, B., Recalde, R., Hamer, D. H., & Reeves, P. G. (2007). Low concentrations of zinc in gastric mucosa are associated with increased severity of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Helicobacter*, *12*(1), 43–48. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00476.x>
- Sharndama, H. C., & Mba, I. E. (2022). *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, *53*(1), 33–50. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0>
- Suzuki, S., Kusano, C., Horii, T., Ichijima, R., & Ikehara, H. (2022). The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion*, *103*(1), 62–68. <https://doi.org/10.1159/000519413>
- Tshibangu-Kabamba, E., & Yamaoka, Y. (2021). Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance — from biology to clinical implications. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *18*(9), 613–629. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00449-x>
- Wang, Q., Yao, C., Li, Y., Luo, L., Xie, F., Xiong, Q., & Feng, P. (2023). Effect of polyphenol compounds on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*, *13*(1), e062932. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062932>
- Zhou, B., Szymanski, C. M., & Baylink, A. (2023). Bacterial chemotaxis in human diseases. *Trends in Microbiology*, *31*(5), 453–467. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.10.007>