

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Maestría en Farmacia mención Farmacia Clínica

Efectividad terapéutica de los tratamientos contra *Helicobacter pylori* con relación a las cepas productoras de factores de virulencia CagA y VacA una revisión de literatura


Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Magister en Farmacia mención Farmacia Clínica

Autor:

Danilo Hernán Tuqueres Quezada

Director:

Fausto Leonardo Zaruma Torres

ORCID: 0000-0003-1229-8257

Cuenca, Ecuador

2026-01-19

Resumen

Este trabajo tuvo como objetivo describir los enfoques terapéuticos utilizados para contrarrestar la infección por *H. pylori* y sus reacciones adversas generadas durante el tratamiento, centrándose en regímenes terapéuticos aplicados en cuadros clínicos asociados a los factores de virulencia CagA y VacA, pues existe incertidumbre sobre si las cepas de *H. pylori* que producen estos factores de virulencia responden de manera diferente a los tratamientos convencionales, lo que dificulta optimizar las estrategias terapéuticas basadas en características específicas de las cepas. La metodología utilizada es una revisión sistemática de literatura científica sobre los enfoques terapéuticos utilizados para tratar la infección por *H. pylori*, basándose en los principios de revisión sistemática y las directrices de la declaración PRISMA, utilizando bases de datos científicas. A partir de una combinación de búsquedas se obtuvieron 155 artículos, quedando finalmente 34 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, mismos que además se evaluaron mediante criterios estandarizados de calidad. Los principales resultados señalaron que las cepas de *H. pylori* que expresan los factores de virulencia CagA y VacA tienen un impacto potencial sobre la eficacia de los tratamientos erradicadores. Además, la eficacia de los tratamientos contra *H. pylori* no depende exclusivamente del régimen farmacológico empleado, sino también de la interacción entre la cepa bacteriana, la respuesta del huésped y la presencia de factores de virulencia como CagA y VacA. La evidencia directa sobre la influencia de CagA y VacA en la efectividad terapéutica es aún limitada y no concluyente en la mayoría de estudios analizados.

Palabras clave del autor: efectividad terapéutica, reacción adversa, revisión sistemática



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

This study aimed to describe the therapeutic approaches used to treat *H. pylori* infection and its adverse reactions, focusing on treatment regimens for clinical presentations associated with the CagA and VacA virulence factors. Uncertainty exists regarding whether *H. pylori* strains producing these virulence factors respond differently to conventional treatments, hindering the optimization of therapeutic strategies based on strain-specific characteristics. The methodology employed was a systematic review of the scientific literature on therapeutic approaches for *H. pylori* infection, based on the principles of systematic review and the PRISMA guidelines, using scientific databases. A combination of searches yielded 155 articles, of which 34 met the inclusion criteria and were subsequently assessed using standardized quality criteria. The main findings indicated that *H. pylori* strains expressing the virulence factors CagA and VacA have a potential impact on the efficacy of eradication treatments. Furthermore, the efficacy of *H. pylori* treatments depends not only on the drug regimen used but also on the interaction between the bacterial strain, the host response, and the presence of virulence factors such as CagA and VacA. Direct evidence regarding the influence of CagA and VacA on therapeutic effectiveness is still limited and inconclusive in most of the studies analyzed.

Author Keywords: therapeutic effectiveness, adverse reaction, systematic review



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Resumen	2
Abstract	3
Índice de contenido	4
Índice de figuras.....	6
Índice de tablas.....	7
Dedicatoria.....	8
Agradecimiento	9
Introducción	10
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
Capítulo I	15
Contenido teórico	15
Generalidades del <i>Helicobacter pylori</i>	15
Morfología y estructura.....	16
Agente causal	17
Epidemiología y vías de transmisión	17
Prevalencia	18
Factores de riesgo	18
Patogenia y anatomía patológica.....	19
Manifestaciones clínicas.....	19
Vías de transmisión.....	19
Manifestaciones clínicas.....	20
Capitulo II	23
Metodología	23

Tipo de investigación.....	23
Materiales y métodos	23
Búsqueda inicial y sistemática	23
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	25
Extracción y síntesis de la información	25
Análisis de la calidad de la información.....	26
Capitulo III.....	28
Resultados.....	28
Búsqueda general	28
Características generales y demográficas de los artículos seleccionados.....	31
Características clínicas, tratamientos y factores de virulencia <i>CagA</i> y <i>VacA</i>	37
Capitulo IV	55
Discusión	55
Capítulo V	61
Conclusiones y recomendaciones	61
Conclusiones	61
Recomendaciones	63
Referencias.....	64
Anexos.....	72

Índice de figuras

Figura 1 Micrografía de transmisión electrónica de <i>H. pylori</i>	15
Figura 2 Resultado de la búsqueda inicial por fórmula de búsqueda.....	29
Figura 3 Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos.....	30
Figura 4 Artículos excluidos del estudio, según el criterio de exclusión.....	31
Figura 5 Prevalencia global por continente.....	37
Figura 6 Número de estudios por caso clínico.....	43
Figura 7 Numero de estudios por factor de virulencia abordado.....	50

Índice de tablas

Tabla 1 Resultados de la búsqueda inicial en bases de datos.....	28
Tabla 2 Características generales de los estudios seleccionados	33
Tabla 3 Cuadro clínico abordado en el estudio	39
Tabla 4 Factor de virulencia, tratamiento y reacciones adversas de los estudios	45
Tabla 5 Factores de virulencia y sus tratamientos, dosis y reacciones adversas	51
Tabla 6 Eficacia de los tratamientos de H. pylori.....	54

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi padre José Hernán y mi hermana Karla Isabel quienes son los dos ángeles que siempre guían mis pasos, esperando que siempre se sientan orgullosos.

Danilo Hernán Tuqueres Quezada

Agradecimiento

Agradezco a Dios por darme salud y vida para llegar a cumplir este sueño profesional. A mis padres y hermanos por todo el apoyo brindado en todos los proyectos que siempre comienzo en mi vida, en especial este que significa un avance profesional.

Quiero dejar constancia de mi agradecimiento a mis amigos: Diana, Samantha, Henry, Diego, Kevin y Mayrita por los momentos de amistad y confraternidad que vivimos durante esta importante etapa, deseándoles lo mejor en todos los planes de vida que tengan.

A la Dra. Ana Paulina Arevalo Jaramillo, docente de pregrado, quien colaboró en el estudio de este tema que he podido desarrollar con éxito en mis estudios de cuarto nivel.

A la universidad de Cuenca y toda su planta docente por compartir e impartir sus conocimientos y lograr mejores profesionales y personas.

Danilo Hernán Tuqueres Quezada

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria que coloniza el epitelio gástrico, siendo uno de los principales agentes etiológicos asociados a la gastritis crónica, cáncer gástrico y úlceras pépticas. Su alta prevalencia y el impacto que genera como problema de salud pública han convertido esta enfermedad en un tema de interés médico y científico. Dentro de las características patogénicas de esta bacteria, los factores de virulencia *CagA* (Cytotoxin-associated gene A) y *VacA* (Vacuum-activating cytotoxin) han demostrado desempeñar un papel central en la severidad de las infecciones y en la respuesta del huésped a los diferentes tratamientos.

Las proteínas *CagA* y *VacA* están asociadas a una mayor agresividad de las cepas de la enfermedad. La proteína *CagA* se infiltra en las células epiteliales gástricas mediante secreción tipo IV, interactuando con diversas vías de señalización celular, promoviendo inflamación crónica y cambios preneoplásicos. Por su parte, *VacA* es una citotoxina multifuncional que induce vacuolización celular, altera la función mitocondrial y debilita la respuesta inmunológica. La presencia de estas también puede influir en la eficacia de los tratamientos antimicrobianos.

A pesar de que su prevalencia infeccionaria es alta, las patologías severas desarrolladas dependen de factores como la diversidad genética entre los individuos, factores relacionados con el ambiente y factores virulentos de la propia bacteria. Estos factores virulentos “son efectos bacterianos que generan que la bacteria penetre en el organismo hasta avanzar a la zona donde persiste y produce su efecto patógeno” (Martínez et al., 2016).

Para González-Vázquez *et al.*, (2016), “los factores de virulencia más abordados e investigados como parte de los marcadores epidemiológicos y que son determinantes de la presentación clínica, son los que han sido codificados por los genes *VacA* (toxina vacuolizante), *CagA* (gen A asociado a citotoxina) y *BabA* (unión de antígeno del grupo sanguíneo)”. Los análisis genéticos muestran que *VacA* tiene una estructura de mosaico que posee algunas variaciones alélicas en la región s1 (subtipos s1a, s1b), s2 y la región media (subtipos m1 y m2) (González-Vázquez y otros, 2018).

El tratamiento estándar para la erradicación de *H. pylori* incluye una combinación de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos como claritromicina, amoxicilina o

metronidazol. Sin embargo, existen desafíos significativos para el éxito terapéutico de los pacientes debido a la resistencia antimicrobiana al momento de la administración de fármacos que se combina con la variabilidad genética de las cepas infecciosas.

El objetivo planteado en este trabajo es evaluar la efectividad de los tratamientos existentes contra *H. pylori* considerando las diferencias entre cepas productoras de *CagA* y *VacA*, mediante una revisión bibliográfica de carácter científico con una temporalidad de 10 años atrás. Este enfoque busca no solo esclarecer las interacciones entre la patogenicidad bacteriana y la respuesta terapéutica, sino también proponer estrategias farmacoterapéuticas que contribuyan a optimizar las estrategias de manejo clínico y a reducir la carga global de esta infección.

La revisión de la literatura científica se centró en información publicada en la rama de Medicina y Bioquímica Clínica, enfocada en recolectar información y evidencia sobre el tema; además de basarse en los principios de una revisión sistemática (Molins y Serrano, 2019). La fase inicial de búsqueda se realizó desde el mes de octubre de 2024, a través de bases de datos digitales de libre acceso, tales como: Scopus, Science Direct, PubMed, ProQuest, Web of Science y el buscador académico Google Scholar. Se implementó una búsqueda en dichas bases de datos con una temporalidad de 10 años (2014 – 2024), utilizando operadores booleanos a partir de descriptores.

De la combinación de búsquedas se obtuvieron 155 artículos de la primera búsqueda realizada. De estos, 34 artículos se encontraron en la base de datos PubMed, 36 en Science Direct, 16 en Scopus, 22 en Web of Science y 47 artículos en Google Scholar. Alrededor de 27 artículos académicos se encontraron duplicados. Utilizando criterios de inclusión y exclusión, se consideraron adecuados a 34 artículos, 07 de la base de datos PubMed, 07 de Science Direct, 03 de Scopus, 07 de Web of Science y 10 de Google Scholar, conformándose de esta manera el banco de documentos de análisis de esta revisión bibliográfica.

Los principales resultados demuestran que el tratamiento de *H. pylori* varía en relación de los factores de virulencia, principalmente *CagA* y *VacA*, ya que su presencia se asocia con una mayor inflamación gástrica, mayor riesgo de úlceras pépticas y adenocarcinoma gástrico. Aunque las guías clínicas actuales no establecen tratamientos diferenciados específicamente basados en la presencia de estos factores, en la práctica clínica e investigación se reconoce

que las cepas *CagA+* y *VacA s1/m1* suelen responder mejor a terapias más agresivas o prolongadas debido a su mayor patogenicidad.

Las cepas *CagA+* pueden llegar a ser más susceptibles a ciertos antibióticos debido a que la inflamación gástrica puede ser mayor. Sin embargo, la presencia de factores de virulencia no mejora de manera directa algún régimen de tratamiento, pero tienden a influir en el pronóstico y la necesidad de erradicación estricta. Debido a la resistencia antibiótica, las guías terapéuticas y tratamientos han ido evolucionando.

Dentro de los tratamientos de primera línea identificados constan el tratamiento cuádruple con bismuto (IBP + bismuto + tetraciclina + metronidazol); tratamiento cuádruple sin bismuto (IBP + amoxicilina + claritromicina + metronidazol); tratamiento secuencial de 5 días (IBP + amoxicilina, luego de 5 días: IBP + claritromicina + metronidazol).

Se concluye que la eficacia de los tratamientos contra *H. pylori* no depende exclusivamente del régimen farmacológico empleado, sino también de la interacción entre la cepa bacteriana, la respuesta del huésped y la presencia de cepas virulentas como *CagA* y *VacA*. La evidencia directa sobre la influencia de *CagA* y *VacA* en la efectividad terapéutica es aún limitada y no concluyente en la mayoría de estudios analizados.

En el análisis de los estudios, no se evidenciaron ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente el rendimiento terapéutico en pacientes infectados por los factores de virulencia *CagA* y *VacA*. Solamente pocos estudios consideraron analizar factores del huésped (polimorfismos genéticos o comorbilidades) que sí podrían influir en la farmacocinética y farmacodinámica de cada uno de los tratamientos administrados en los estudios.

El principal problema que motivó este estudio es que existe incertidumbre sobre si las cepas de *H. pylori* que producen los factores de virulencia *CagA* y *VacA* responden de manera diferente a los tratamientos convencionales, lo que dificulta optimizar las estrategias terapéuticas basadas en características específicas de las cepas. Aunque existe literatura sobre la efectividad de los tratamientos contra *H. pylori* y estudios sobre la virulencia mediada por los factores *CagA* y *VacA*, no hay una comprensión consolidada y sistematizada sobre cómo la presencia de estos factores influye en la respuesta terapéutica, lo que impide establecer recomendaciones clínicas basadas en las características genéticas de las cepas.

En este sentido, el estudio es relevante para futuras investigaciones médicas que analicen cual es la influencia de los factores en la respuesta terapéutica.

Objetivo general

Describir los enfoques terapéuticos utilizados para tratar la infección por *H. pylori*, y sus reacciones adversas generadas durante el tratamiento, centrándose en regímenes terapéuticos que se aplica en cuadros clínicos asociados a los factores de virulencia CagA y VacA.

Objetivos específicos

- Examinar investigaciones que aborden el desarrollo de tratamientos específicos que apunten a los factores de virulencia de *H. pylori*, con el fin de comprender mejor cómo estos tratamientos pueden afectar la virulencia bacteriana y la progresión de la enfermedad.
- Sistematizar las reacciones adversas que se pueden presentar en el tratamiento contra la infección por *H. pylori* en relación a los factores de virulencia CagA y VacA.

Capítulo I

Contenido teórico

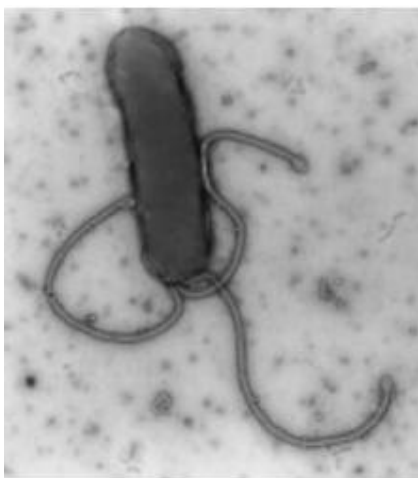
Generalidades del *Helicobacter pylori*

Los primeros indicios de presencia de bacterias espirilares principalmente en el estómago de animales, data de finales del siglo XIX, aunque sin mayores conocimientos sobre el tema. En 1980, los patólogos Barry Marshal y Robin Warren se interesaron en una bacteria aislada y cultivada que obtuvieron de biopsias gástricas humanas, específicamente de la gastritis. No fue sino hasta el año 1984 en el que ambos patólogos publicaron sus hallazgos de manera formal, donde descubrieron que un bacilo curvado con bastante similitud al *Campylobacter* se desarrollaba dentro del estómago de pacientes con patología como gastritis crónica o úlcera péptica; conocida actualmente como *H. pylori* (Brunicardi et al., 2015).

La patogenia de la úlcera gastroduodenal “pasa por diversas fases en las que se puede apreciar que la distribución de la mucosa gástrica y duodenal se estabiliza entre los factores para ayudar a la integridad de la mucosa y otros que ataca. Cuando se genera inestabilidad en este proceso, resulta la úlcera gastroduodenal”. (...) De igual manera, otro de los aspectos de la bacteria es que “posee un metabolismo demasiado complejo al usar hidrógeno y metanogénesis como recursos de energía, además usando enzimas como la oxidasa y catalasa para los procesos respiratorios de la misma” (Cornerlissen y Hobb, 2019).

Figura 1

Micrografía de transmisión electrónica de *H. pylori*



Nota. Tomado de Eye of Science (2024)

La figura 1 muestra una micrografía de *H. pylori*, a la cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) catalogó a la bacteria como un carcinógeno tipo I, por cuanto la mayoría de infectados no presentará ningún tipo de cáncer, a pesar de que es una condición necesaria, pero no suficiente para generarlo. Esta calificación de la enfermedad se ratificó en el año 2010, aunque en la actualidad existe la premisa que de que todo *H. pylori* debe ser contrarrestado, ya que su eliminación ha presentado gran dificultad, debido a que los esquemas de erradicación tienen poca eficacia debido a la alta resistencia a los antibióticos (Bayona y Gutiérrez, 2017).

Morfología y estructura

Este microorganismo “es móvil al poseer entre 4 y 6 flagelos polares envainados, los cuales están insertados en la bacteria mediante un disco de 90 nm. La función de la vaina es proteger al filamento flagelar del ácido gástrico. Algunos estudios realizados sobre la superficie externa de la bacteria, muestran una estructura de glicocálix de 40 nm de grosor y pili de 2 nm, los cuales facilitan la adherencia a las microvellosidades del epitelio gástrico” (Townsend et al., 2018).

La pared celular de la bacteria “tiene un número determinado de proteínas con tamaños entre márgenes estrechos. La electroforesis de estas proteínas en geles de poliacrilamida revela 3 bandas principales de 54-57, 61-62 y 64 KDaltons y otras secundarias de 24,5, 28, 33 y 84 KDaltons. De igual manera, la pared celular muestra un lipopolisacárido con diferentes distribuciones debido a la inestabilidad en los componentes polisacáridos” (Chey et al., 2017).

En la bacteria pueden presentarse diversos mecanismos de lesión a la mucosa:

1. La generación de agentes tóxicos que lesiona el tejido local, producidos por la actividad de la ureasa, una mucinasa que merma el moco y las glucoproteínas, fosfolipasas que lesionan el epitelio y la mucosa gástrica.
2. Inducción de una respuesta inmunitaria a nivel local, que puede producir inflamación por la llegada de neutrófilos y monocitos.
3. El reemplazo metaplásico de algunas áreas de la mucosa duodenal por epitelio gástrico, producido como respuesta a la disminución del pH duodenal (Townsend et al., 2018).

Algunos autores sostienen que “los flagelos especializados y el suministro de ureasa, hace que la bacteria pueda sobrevivir en ambientes hostiles del estómago”. Además, “la enzima ureasa puede convertir la urea en amoníaco y bicarbonato, generando un ambiente que ayuda a amortiguar el ácido producido en el estómago”. (...) “Las cepas mutantes que no producen ureasa son incapaces de alcanzar el estómago y aquellas cepas que no tienen flagelos no pueden desplazarse por la capa mucosa no agitada a fin de llegar a la membrana apical de las células epiteliales y adherirse, por lo que no son patógenas” (Brunicardi et al., 2015).

Agente causal

La bacteria está altamente adaptada a su medio, de manera que puede vencer las barreras de la mucosa gástrica, insertándose en el moco y adhiriéndose a las células gástricas para evadir la respuesta inmune, colonizando finalmente la mucosa. Además, la bacteria “una vez que se ha asociado con excesos de ureasa, puede contrarrestar el ácido de su microambiente, degradando urea a amonio y bicarbonato, constituyendo un factor relevante en su metabolismo nitrogenado” (Ling et al., 2009).

Cuando la infección se produce muy pronto “afecta las células productoras de ácido, produce inflamación y reduce la producción de ácido, generando que no se desarrollen las úlceras duodenales. Si la inflamación gástrica se mantiene constante, se puede producir una atrofia, favoreciendo a la aparición de cáncer gástrico” (Uotani y Graham, 2015).

Epidemiología y vías de transmisión

La infección por *H. pylori* es la infección más frecuente en las personas, afectando a alrededor de la mitad de personas en el mundo (44,3%), con mayor frecuencia en hombres que en mujeres actualmente. La prevalencia de la enfermedad puede variar entre las distintas poblaciones y zonas geográficas del mundo, oscilando cerca al 75% en regiones indígenas de Estados Unidos y Australia, e inferior al 40% en zonas desarrolladas como Oceanía, donde la prevalencia es cerca del 24%.

En países europeos como España existen prevalencias de hasta el 87,2% (por serología), encontrando que ésta aumenta con factores como el género masculino, la edad, el número de hijos y disminuyendo con factores como el nivel de educación y el nivel socioeconómico de las personas durante la infancia. Otros autores estiman la prevalencia media en un 54,9%. La vía de transmisión más común es de persona a persona y por la vía feco-oral. Se cree que

la infección suele adquirirse en el entorno familiar durante la infancia, posiblemente favorecido por la eliminación del germen en vómitos y deposiciones (Uotani y Graham, 2015).

Entre otros medios de transmisión, también se ha encontrado asociación con el tabaquismo, riesgo ocupacional y contaminación de agua corriente. La diferencia mundial y regional en prevalencia puede estar justificada por los medios de transmisión de la enfermedad, más frecuente en áreas subdesarrolladas económica y socialmente, con peores condiciones higiénicas (Uotani y Graham, 2015).

Prevalencia

Las tasas de infección de la bacteria varían entre diferentes regiones, existiendo mayor prevalencia en países en desarrollo que en otros países más desarrollados. Una encuesta realizada en los Estados Unidos reveló una prevalencia de infección del 25,4% en personas mayores a los 3 años (Lanas y Chan , 2017). Mientras que, en países como Japón, la prevalencia fue cercana al 90% principalmente en personas nacidas antes de la década de 1950. Sin embargo, la tendencia fue descendente hasta llegar a menos del 2% para las personas que nacieron después del año 2000 (Krueger et al., 2015).

Por otro lado, en el Mediterráneo Oriental, la prevalencia fue de hasta el 80%. En otras regiones como África, América Latina y Asia Occidental, la prevalencia está por encima del 65%; mientras que regiones donde se ubican países en desarrollo la prevalencia es menor al 40% (Organización Mundial de la Salud, 2022).

Factores de riesgo

Estos factores de riesgo están relacionados con las condiciones y contextos de vida de las personas, principalmente en la primera infancia, teniendo como factores:

- Habitar en condiciones de hacinamiento, factor que se genera principalmente en países en vías de desarrollo como los africanos o latinoamericanos.
- Fuentes de agua adecuadas, pues muchas fuentes no cuentan con suministros adecuados de agua potable.
- Vivir con una persona infectada puede elevar la probabilidad de que otras personas del entorno se contagien (Parsonnet et al., 1999).

Patogenia y anatomía patológica

El ambiente ácido que se genera en el estómago del huésped “no facilita que el virus sobreviva, ni bacterias ni otros microorganismos, sin embargo, la bacteria puede actualmente sobrevivir en este tipo de ambientes. Existen algunos factores que contribuyen en la inflamación gástrica, como la variación de la producción de ácido gástrico y la destrucción tisular que son característicos de la enfermedad. Además, “la colonización de la bacteria está dada por la inhibición de la generación de ácido debido a una proteína inhibidora de ácido y la neutralización de los ácidos gástricos por el amonio de la actividad de la ureasa bacteriana” (Pich y Merrell, 2013).

Los bacilos que posee la bacteria le “generan una gran movilidad, al punto de que pueden llegar a traspasar la mucosidad gástrica y con ello adherirse a las células epiteliales del huésped, causando daño tisular por los residuos de ureasa, mucinasa, fosfolipasas y la actividad de citotoxina formadora de vacuolas” (Krueger et al., 2015).

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de pacientes que presentan infección crónica pueden llegar a ser asintomáticos y no presentar ningún tipo de secuela. Los pacientes que llegan a presentar síntomas, pueden manifestar un fuerte dolor abdominal epigástrico, presentar anemia ferropénica, disfagia, pérdida de peso, náuseas constantes, hemorragia digestiva, debilidad, masa abdominal, bacteriemia y celulitis (Tsami et al., 2011).

Las manifestaciones clínicas también se relacionan con úlcera péptica, presentándose en el 15% de pacientes que pueden llegar a tener esta patología. Por su parte, la gastritis crónica tiene más probabilidades de desarrollarse hacia un adenocarcinoma o linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa. Los síntomas que son agudos pueden llegar a durar menos de una semana o hasta dos semanas máximo. Una vez que la bacteria ha logrado colonizarse, puede persistir por varios años o incluso durante toda la vida del huésped. Las principales vías de transmisión son la vía oral-oral, fecal-oral o ambiental, cuando puede estar afectando al conjunto de miembros de una familia (Amieva y El-Omar, 2008).

Vías de transmisión

Cavidad oral

La cavidad oral de las personas puede albergar un hábitat natural para la persistencia de la bacteria. Algunos estudios señalan que “la colonización puede ser solamente transitoria y se puede activar después de procesos de vómito. Otros estudios sobre la presencia de la bacteria en la placa dental subgingival de niños y padres con síntomas gastrointestinales superiores valoraron la infección mediante serología; concluyendo que la presencia del microorganismo se debe a que esta parte del cuerpo actúa como un reservorio que propaga la infección entre la familia principalmente (Tsami et al., 2011).

Alimentos contaminados

Se ha determinado en diversos estudios que la bacteria puede llegar a sobrevivir bajo condiciones mínimas en algunos alimentos. Así mismo, la presencia de la bacteria en lechuga y zanahoria fue reportada por Gomes y De Martinis (2004), donde se confirmó la transmisión de la bacteria a través del agua y los alimentos (Gomes y De Martinis, 2004).

Agua contaminada

Se conoce que “la frecuencia de infección es más alta (96%) en épocas de lluvia, constituyendo al agua como un factor de la transmisión fecal-oral, pues la bacteria puede persistir por períodos extensos antes de ser ingerida de forma accidental ya sea mediante el baño, bebida o con alimentos contaminados. Esto fue confirmado por un estudio de Rolle-Kampczyk et al. (2004) que determinó “una alta prevalencia en personas que bebían agua directamente de diferentes pozos que no tenían las medidas sanitarias mínimas” (sin tratamiento) (Ferrara et al., 2020).

Las moscas

El animal *Musca doméstica* es conocida por su involucramiento en la transmisión de microorganismos que tienen relación con infecciones en personas y animales, especialmente en aquellas que tienen relación directa con excretas y materias orgánicas en descomposición, lo que significa también un alto riesgo para la salud humana. La morfología, secreciones y hábitos alimenticios de este tipo de moscas, les permiten albergar y distribuir diversas infecciones, convirtiéndola en un transmisor importante de la enfermedad (Khatler, 2013).

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones digestivas

Gastritis: se origina después de la infección y su desarrollo puede darse sin presentar manifestaciones fuertes u originando la manifestación clínica de la gastritis aguda, presentando dolor epigástrico, náuseas y vómitos, principalmente, pues la principal caracteriza es la infiltración inflamatoria crónica, la cual se constituye por linfocitos y células plasmáticas (Muñoz et al., 2019).

Úlcera péptica: Los síntomas pueden ser compatibles con la dispepsia como epigastralgia o dolor abdominal superior, que tiende a disminuir mediante ingesta de alimentos y antiácidos. Se puede presentar un dolor discontinuo con periodos de disminución de molestias, notándose principalmente antes de las comidas.

Cáncer gástrico: Cuando la gastritis superficial se cronifica, puede empezar a aparecer una condición precancerosa en el huésped. En el año 1994 se incluyó a la bacteria como agente biológico carcinogénico de categoría 1, en base a evidencias epidemiológicas asociadas al cáncer gástrico (Cornerlissen y Hobb, 2019).

Linfoma gástrico tipo MALT: el 90% de los pacientes diagnosticados resultan positivos para la presencia de la bacteria. Este tipo de manifestación se localiza principalmente en el antro del estómago, puesto que en esta zona existe la mayor cantidad de tejido linfoide. Además, varios estudios realizados han apoyado de manera constante “la asociación de la bacteria con esta enfermedad puesto que se ha observado experimentalmente la regresión del linfoma de bajo grado” (Gomes, 2003).

Manifestaciones extra digestivas

Anemia ferropénica refractaria: se evidencia asociación entre la bacteria y este tipo de manifestación, evidenciada de manera especial en pacientes pediátricos que poseen niveles de hierro demasiado bajos. No existe evidencia si se trata de un aumento en la pérdida de hierro o una disminución de la absorción, sin embargo, si se ha podido comprobar que la erradicación de la bacteria facilita la normalización de los niveles de sideremia y de los valores de ferritina en pacientes que portan la bacteria (Bayona y Gutiérrez, 2017).

Púrpura Trombocitopénica Idiopática: en estudios recientes se ha podido evidenciar que algunos pacientes con esta manifestación han logrado responder a la erradicación de la bacteria mediante un incremento de plaquetas. La explicación de estos estudios sobre la

posible asociación es la similitud de los anticuerpos plaquetarios existentes en el suero con la citosina asociada al gen *cagA* de la bacteria (Pich y Merrell, 2013).

Capítulo II

Metodología

Tipo de investigación

La investigación se desarrolló mediante una revisión bibliográfica especializada, que a su vez fue descriptiva y sistematizada.

Materiales y métodos

Se desarrolló una revisión bibliográfica de estudios científicos de las ramas de la ciencia médica, Bioquímica y Toxicología. Esta revisión estuvo enfocada en la recolección de información sin manipulación de datos; teniendo en consideración los principios de toda revisión sistemática, así como las directrices de la declaración PRISMA, misma que se adjunta en el (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Molins y Serrano, 2019).

Búsqueda inicial y sistemática

La fase inicial de búsqueda se realizó desde el mes de octubre de 2024, a través de bases de datos digitales de libre acceso, tales como: Scopus, Science Direct, PubMed, ProQuest, Web of Science y el buscador académico Google Scholar. Se implementó una búsqueda sistemática en las bases de datos mencionadas, con una temporalidad de 10 años (2014 – 2024), utilizando operadores booleanos de los descriptores en ciencias de la salud.

En la búsqueda no existieron restricciones de idioma, sin embargo, se enfatizó en estudios de alto nivel en inglés y español principalmente. La estrategia de búsqueda incluyó la adopción de términos MESH o DEscs como:

- "Helicobacter pylori",
- "treatment" o "virulence",
- "gastric acid",
- "vacA",
- "prevalence",

- "antibióticos",
- "monotherapy",
- "proton pump".

Adicionalmente en una segunda estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes operaciones booleanas:

- "helicobacter pylori";
- "helicobacter pylori AND treatment";
- "helicobacter pylori AND treatment AND virulence";
- "helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND *VacA*";
- "helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND *CagA*".

A partir de una primera búsqueda se obtuvieron 155 artículos, de los cuales 34 se encontraron en la base de datos PubMed, 36 estudios en Science Direct, 16 en Scopus, 22 en Web of Science y 47 artículos en Google Scholar. Alrededor de 27 artículos académicos se encontraron duplicados. Para la búsqueda se emplearon los filtros "the last ten year"; "the last year" y "research article"; seleccionando inicialmente en base a la lectura de títulos que resultaron ser de interés o estuvieron relacionados con el tema. Más adelante, se consideraron criterios de inclusión y exclusión para filtrar la información y dejar los estudios más relevantes:

Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados a partir del año 2014 hasta la actualidad sobre tratamientos de *H. pylori*.
- Estudios observacionales y experimentales con acceso a texto completo.
- Estudios observacionales y experimentales completos en inglés y/o español.
- Artículos que aborden la temática en adultos (mayores de 18 años) diagnosticados con *H. pylori*.

- Artículos que abordan tratamientos para cepas con factores de virulencia *CagA*.
- Artículos que abordan tratamientos para cepas con factores de virulencia *VacA*.
- Artículos que aborden la eficacia del tratamiento y/o el seguimiento de las RAM.

Criterios de exclusión

- Estudios que no aborden a fondo el tratamiento contra *H. pylori*.
- Estudios y ensayos clínicos incompletos.
- Estudios no han sido validados de forma científica.
- Estudios en revisión.
- Estudios inferiores al año 2014.

Según los criterios aplicados y mediante la lectura del resumen o abstract de cada artículo, se consideraron finalmente 34 artículos: 07 de la base de datos PubMed, 07 de Science Direct, 03 de Scopus, 07 de Web of Science y 10 de Google Scholar, conformándose de esta manera el banco de documentos de análisis de esta revisión bibliográfica. La mayoría de estudios se descartaron por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión propuestos. Cada artículo fue clasificado de acuerdo al factor de virulencia principalmente.

Como último filtro, se procedió a la lectura total de cada artículo, enfatizando en su metodología y resultados. Además, se revisaron manualmente por segunda ocasión para descartar la no inclusión de artículos de alto valor académico, sin obtener una variación en los resultados finales, cerrando finalmente el banco de documentos en el mes de diciembre de 2024. De esa manera, se procedió a la extracción de la información de 34 artículos finales.

Extracción y síntesis de la información

Se elaboró una matriz digital en Microsoft Excel, donde se dio una valoración de cada artículo perteneciente al Banco de Documentos (n=34). Posteriormente se extrajo la información relevante de los 34 artículos seleccionados, en donde se evaluaron a profundidad las siguientes variables representadas por columnas:

- Número o código
- Cita APA de cada estudio seleccionado
- Diseño o tipo de estudio
- Información de interés en base a los objetivos del trabajo: cuadro clínico; factor de virulencia *VacA*; factor de virulencia *CagA*; tratamiento - dosis y reacciones adversas.

Análisis de la calidad de la información

Se tomaron algunas consideraciones para lograr una adecuada calidad de la información:

- Uso de bases de datos de alto impacto
- La estructura de los artículos o estudios (objetivo, población, grupos, evaluaciones, fases de ensayos, entre otros), en base a estudios clínicos.
- Se consideró el diseño metodológico de cada estudio científico; observado la calidad en la recolección de datos; los vínculos entre los datos del estudio, la interpretación de resultados y la calidad de las conclusiones y que el proceso de investigación este adecuadamente documentado.

Para la evaluación cualitativa de cada estudio se consideraron algunos aspectos o criterios en base a los expuesto por Manterola y otros (2019), mismos que se presentan en el anexo A:

1. El diseño de estudio es defendible
2. El diseño de la muestra de documentos está correctamente diseñado
3. Existe una correcta recopilación de datos
4. El vínculo entre los datos, la interpretación y conclusión es claro y conciso.
5. La información es clara y coherente
6. El estudio tiene una coherencia ética

7. El proceso de investigación está correctamente documentado (Manterola y otros, 2019).

Cada uno de los artículos se sometió a una valoración máxima de 35 puntos y mínima de 7 puntos, partiendo de una escala del 1 al 5 por cada criterio incluido; siendo 1 “totalmente en desacuerdo”; 2 “desacuerdo”; 3 “ni de acuerdo ni desacuerdo”; 4 “de acuerdo” y 5 “totalmente de acuerdo”. Cuando el artículo obtiene una puntuación de al menos 30 se considera como muy relevante.

Capítulo III

Resultados

Búsqueda general

De manera inicial se identificaron las bases de datos científicas de mayor relevancia para empezar la búsqueda. Para este trabajo se decidió utilizar bases como PubMed, Science Direct, Scopus, Web of Science y Google Scholar. En la Tabla 1 se muestran los resultados de la búsqueda en cada base de datos seleccionadas donde se aplicaron las ecuaciones o combinaciones de palabras clave propuestas en el trabajo. De manera inicial, se realizó un rastreo y búsqueda de 155 artículos académicos y científicos en 5 bases de datos y por cada una de las fórmulas de búsqueda.

Tabla 1

Resultados de la búsqueda inicial en bases de datos

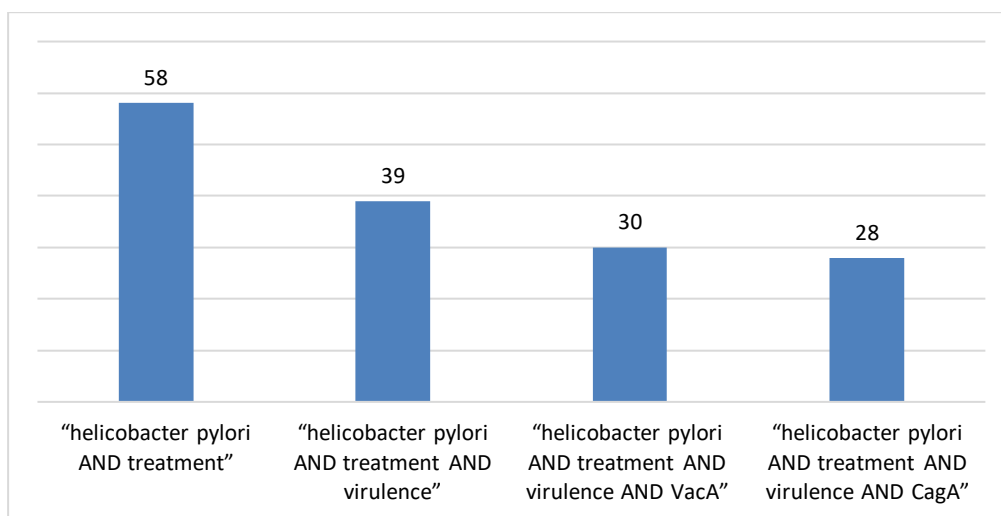
Base de datos	Formula de búsqueda	Nº de estudios obtenidos
PubMed	"helicobacter pylori AND treatment";	08
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence"	10
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND <i>VacA</i> "	08
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND <i>CagA</i> "	08
Science Direct	"helicobacter pylori AND treatment";	15
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence"	07
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND <i>VacA</i> "	07
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND <i>CagA</i> "	07
Scopus	"helicobacter pylori AND treatment";	06
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence"	05
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND <i>VacA</i> "	03
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND <i>CagA</i> "	02
Web of Science	"helicobacter pylori AND treatment";	11
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence"	06
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND <i>VacA</i> "	02
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND <i>CagA</i> "	03
Google Scholar	"helicobacter pylori AND treatment";	18
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence"	11
	"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND <i>VacA</i> "	10

“helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND CagA”	08
Total	155

De igual manera, se establece el número de artículos científicos por cada uno de las fórmulas de búsqueda establecidas en las cinco bases de datos seleccionadas, obteniendo los resultados de la figura 2.

Figura 2

Resultado de la búsqueda inicial por fórmula de búsqueda

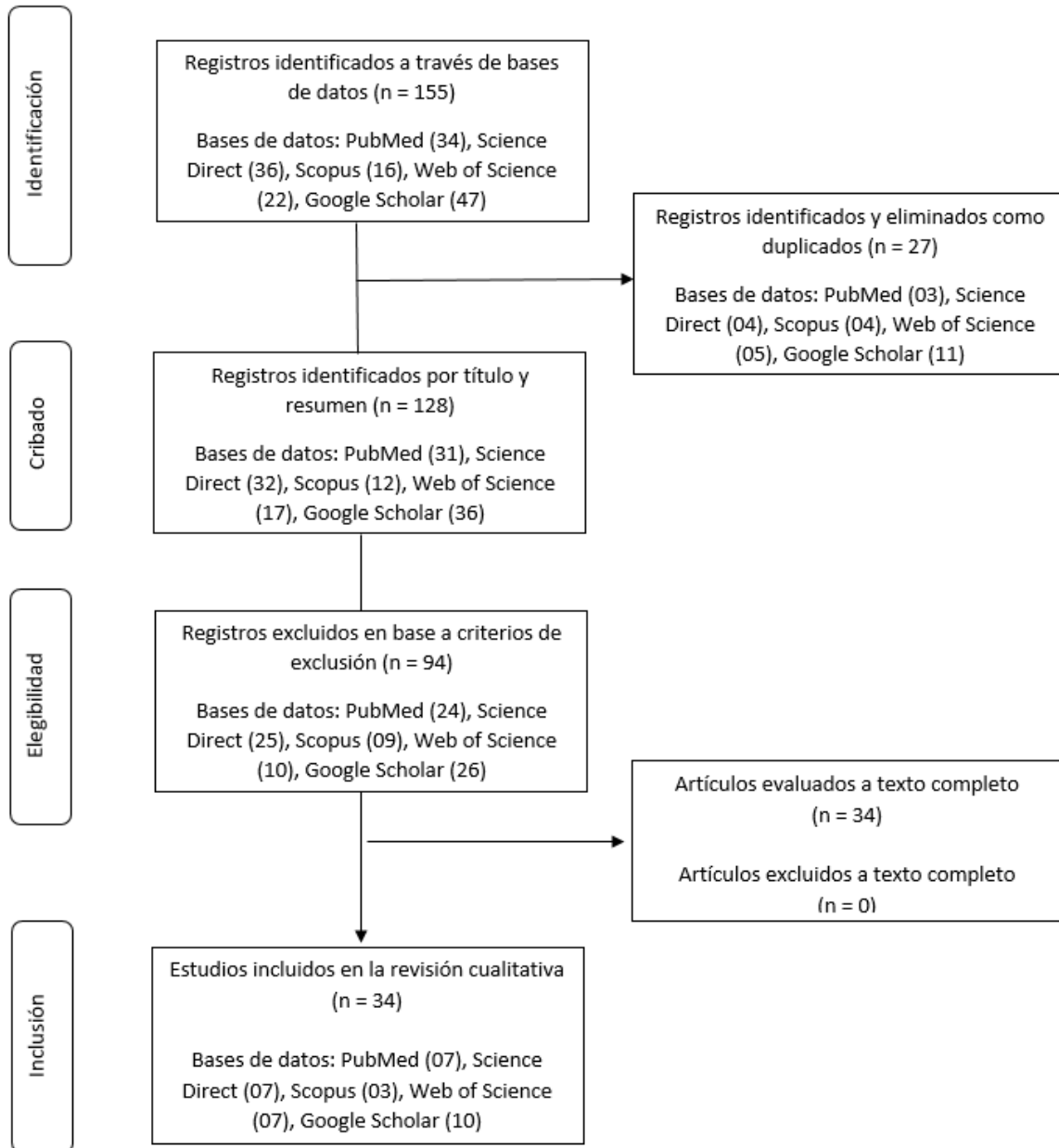


Una vez realizada la búsqueda inicial en las bases científicas mediante las ecuaciones o combinaciones descritas se procedió a la revisión de los criterios de selección y exclusión, así como los artículos duplicados, dando como resultado, la exclusión de 27 artículos duplicados. Luego de la eliminación de duplicados, se excluyeron 26 estudios que no abordaban a fondo el tratamiento contra *H. pylori*; 28 por carecer de información completa; 12 que no estaban validados científicamente; 6 que se encontraban en revisión y 22 estudios se descartaron por ser anteriores al año 2014.

La Figura 3 muestra el proceso de selección de los artículos científicos, desde la revisión en las bases de datos hasta la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión generados para cada estudio con total rigurosidad con la finalidad de no crear un sesgo de selección al momento de decidir aquellos artículos que fueron excluidos y también para los que finalmente quedaron en la revisión bibliográfica.

Figura 3

Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos

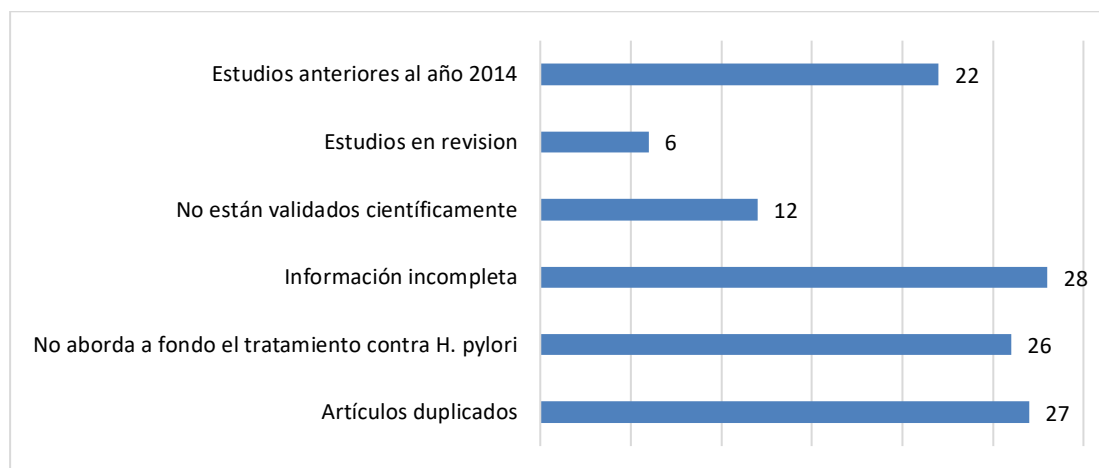


Sobre los estudios excluidos de la revisión de literatura, la Figura 4 detalla el número de artículos excluidos en base a algunos criterios de exclusión que facilitaban el filtro de información final. Se debe mencionar que un total de 27 artículos fueron excluidos de esta

revisión bibliográfica por considerarse duplicados. Así mismo, se excluyeron 94 estudios por los criterios de exclusión señalados en el apartado de metodología.

Figura 4

Artículos excluidos del estudio, según el criterio de exclusión



Características generales y demográficas de los artículos seleccionados

Luego de la selección final de los 34 artículos que son objeto del análisis de este trabajo, se procedió a registrar las características generales y demográficas de cada uno de los estudios, donde además se obtuvo la información general de cada uno de los artículos, mismos que se muestran en la Tabla 2.

En la tabla se destaca el título de cada artículo incluido en la revisión bibliográfica, así como su respectiva codificación DOI (*Digital Object Identifier*) y el año de publicación y autor. Además, se especifica la edad de la población objeto de estudio en la mayoría de documentos; así como si se aplicó a personas de género masculino y/o femenino. En algunos estudios solo se hace referencia al género y en otros se indica el número de hombres y mujeres o su respectivo porcentaje.

Sobre la edad de los participantes en cada estudio, se tiene que la edad mínima es de 15 años hasta los 91 años; tomando como media una edad de 44 años en algunos estudios. Algunos artículos científicos demuestran que la prevalencia de *H. pylori* aumenta con la edad, atribuyendo esto a una mayor exposición a lo largo del tiempo, generaciones que crecieron

en condiciones higiénicas poco atendidas. Incluso en países en desarrollo, la edad ocurre de manera frecuente antes de los 10 años de edad.

De igual manera, se indica el número de participantes o casos incluidos en cada estudio. Algunos estudios no detallan el número de participantes porque recogen datos de diversos análisis de autores, sin embargo, fueron seleccionados porque ofrecen información importante sobre el tema. Finalmente, se detalla una columna indicando la ciudad o país de donde se tomó la muestra para el estudio.

La prevalencia de *H. pylori* puede variar entre países o regiones, donde los factores socioeconómicos, calidad de agua, hacinamiento y prácticas sanitarias puede influir en la infección a la población. Del total de artículos analizados, 22 corresponden a países en vías de desarrollo, puesto que, en países de África, América Latina y Asia Occidental, la prevalencia está por encima del 65%; mientras que regiones donde se ubican países en desarrollo la prevalencia es menor al 40% (Organización Mundial de la Salud, 2022).

Tabla 2

Características generales de los estudios seleccionados

Cód.	Título	DOI	Autor/es - Año	Edad (años)	Genero	Nº Participantes/casos	País
1	Global burden of gastric cancer attributable to <i>Helicobacter pylori</i> .	doi:10.1002/ijc.28999	Plummer, M., et. al. (2014)	-	M - F	-	-
2	<i>Helicobacter pylori</i> Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors.	doi:10.1155/2020/3018326	Muzaheed. (2020)	-	M - F	-	-
3	Epidemiology and role of <i>Helicobacter pylori</i> virulence factors in gastric cancer carcinogenesis.	doi:10.1111/apm.13034	Sukri, A, et. al. (2020)	> 18	M - F	1000	Diversos países
4	Influence of <i>Helicobacter pylori</i> virulence factors <i>CagA</i> and <i>VacA</i> on pathogenesis of gastrointestinal disorders.	doi:10.1016/j.micpath.2018.02.016	Nejati, S., et. al. (2018)	-	-	-	Asia
5	Virulence genes of <i>Helicobacter pylori</i> in gastritis, peptic ulcer and gastric cancer in Laos.	doi: 10.7314/apjcp.2014.15.20.9027	Vannarath S, et. al. (2014)	> 15 años	M: 62 F: 57	329	Laos
6	What exists beyond <i>CagA</i> and <i>VacA</i> ? <i>Helicobacter pylori</i> genes in gastric diseases.	doi:10.3748/wjg.v21.i37.10563	Da Costa, D. M. (2015)	-	-	-	-
7	Increased Risk of Severe Gastric Symptoms by Virulence Factors <i>VacAs1c</i> , <i>alpA</i> , <i>babA2</i> , and <i>hopZ</i> in <i>Helicobacter pylori</i> Infection.	doi: 10.4014/jmb.2101.01023	Lee DH. (2021)	> 48	M: 75 F: 41	116	Corea del Sur
8	Precancerous Gastric Lesions with <i>Helicobacter pylori</i> <i>vacA+</i> / <i>babA2+</i> / <i>oipA+</i> Genotype Increase the Risk of Gastric Cancer.	doi:10.1155/2020/7243029	Bartpho, T. S., et. al. (2020)	> 40	M - F	70	Japón

9	Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> genotypes: <i>CagA</i> , <i>VacA</i> (m1), <i>VacA</i> (s1), <i>babA2</i> , <i>dupA</i> , <i>iceA1</i> , <i>oipA</i> and their association with gastrointestinal diseases. A cross-sectional study in Quito-Ecuador.	doi: 10.1186/s12876-023-02838-9	Bustos-Fraga S. (2023)	> 18	M: 114 F: 111	225	Quito - Ecuador
10	The impacts of <i>H. pylori</i> virulence factors on the development of gastroduodenal diseases.	doi:10.1186/s12929-018-0466-9	Chang, W.-L. (2018)	-	-	-	Diversos países
11	Historical and Molecular Perspectives on the Presence of <i>Helicobacter pylori</i> in Latin America: A Niche to Improve Gastric Cancer Risk Assessment.	doi: 10.3390/ijms25031761	González-Stegmaier R. (2024)	-	M - F	-	Chile
12	Genomic insights into the antimicrobial resistance and virulence of <i>Helicobacter pylori</i> isolates from gastritis patients in Pereira, Colombia.	doi: 10.1186/s12864-024-10749-6	Alvarez-Aldana A. (2024)	-	-	-	Pereira - Colombia
13	Genomic analysis of <i>Helicobacter pylori</i> in Australia: Antimicrobial resistance, phylogenetic patterns, and virulence factors	doi: 10.1111/jgh.16636.	Schubert JP, et. al. (2024)	> 44	M: 44% F: 56%	135	Australia
14	Clinical relevance of the <i>CagA</i> and <i>VacA</i> s1m1 status and antibiotic resistance in <i>Helicobacter pylori</i> : a systematic review and meta-analysis.	doi: 10.1186/s12879-022-07546-5.	Karbalaei M. (2022)	-	-	47	Irán
15	Primary antibiotic resistance and its relationship with <i>CagA</i> and <i>VacA</i> genes in <i>Helicobacter pylori</i> isolates from Algerian patients.	doi: 10.1016/j.bjm.2017.11.003	Bachir M, et. al. (2018)	> 18	M: 91 F: 109	200	Algeria
16	Clarithromycin resistance and prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> virulent genotypes in patients from Southern México with chronic gastritis.	doi: 10.1016/j.meegid.2016.06.044	Alarcón-Millán J, et. al. (2016)	20 - 60	M: 32% F: 68%	144	México

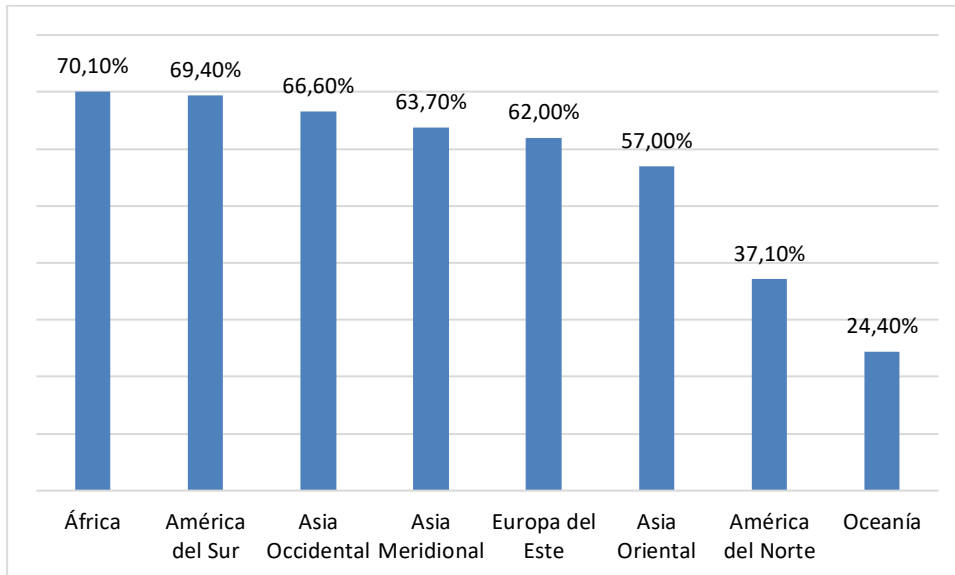
17	<i>VacA</i> s1m1 genotype and <i>CagA</i> EPIYA-ABC pattern are predominant among <i>Helicobacter pylori</i> strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis.	doi: 10.1099/jmm.0.000660	Atrisco-Morales J, et. al. (2018)	17 - 48	M: 38,4% F: 61,6%	164	México
18	Relationship between antibiotic resistance and the <i>CagA</i> and <i>VacA</i> genotypes among <i>Helicobacter pylori</i> strain isolates from patients in Xi'an.	doi: 10.1007/s42770-023-01133-9	Zhao P, et. al. (2023)	23 - 75	M - F	117	China
19	<i>Helicobacter pylori</i> Antimicrobial Resistance and Gene Variants in High- and Low-Gastric-Cancer-Risk Populations.	doi: 10.1128/JCM.03203-20	Mannion A, et. al. (2021)	40 - 60	M - F	59	Colombia
20	<i>Helicobacter pylori</i> infections in the Bronx, New York: Surveying Antibiotic Susceptibility and Strain Lineage by Whole-genome Sequencing.	doi:10.1128/jcm.01591-19	Saranathan, R., et. al. (2019)	> 21	M: 24% F: 76%	54	Bronx - New York
21	Geographic distribution of the <i>CagA</i> , <i>VacA</i> , <i>iceA</i> , <i>oipA</i> and <i>dupA</i> genes of <i>Helicobacter pylori</i> strains isolated in China.	doi: 10.1186/s13099-021-00434-4	Xue Z, et. al. (2021)	-	M - F	348	China
22	<i>Helicobacter pylori</i> infection.	doi: 10.1038/s41572-023-00431-8	Malfertheiner P, et. al. (2023)	< 45 > 45	-	-	-
23	Clarithromycin-Based Triple Therapy Is Still Useful as an Initial Treatment for <i>Helicobacter pylori</i> Infection in the Dominican Republic.	doi:10.4269/ajtmh.16-0729	Miftahussurur, M., et. al. (2017)	17 - 91	M: 55 F: 103	158	República Dominicana
24	Management of Antibiotic-Resistant <i>Helicobacter pylori</i> Infection: Perspectives from Vietnam.	doi: 10.5009/gnl18137	Khien VV, et. al. (2019)	-	M - F	-	Vietnam
25	Frequency of significant virulence genes in gastric biopsies of <i>Helicobacter pylori</i> -positive patients with gastritis.	doi: 10.1186/s13568-023-01578-z.	Gholamhosseinzadeh E, et. al. (2023)	-	-	50	Sari - Norte de Irán

26	Detection of <i>Helicobacter pylori</i> and its virulence genes (<i>CagA</i> , <i>DupA</i> , and <i>VacA</i>) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa.	doi: 10.1186/s12876-019-0986-0	Idowu A, et. al. (2019)	15 - 91	M: 25% F: 75%	444	Sudáfrica
27	Virulence factor genotyping of <i>Helicobacter pylori</i> isolated from Costa Rican dyspeptic patients.	doi: 10.1016/j.micpath.2019.01.018	Molina-Castro S, et. al. (2019)	< 50 > 50	M: 57 F: 94	151	Costa Rica
28	Determination of <i>Helicobacter pylori</i> virulence-associated genes in duodenal ulcer and gastric biopsies.	-	Saeidi Y, et. al. (2017)	18 - 91	M: 132 F: 125	257	Teherán - Irán
29	<i>Helicobacter pylori</i> Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity.	doi: 10.3390/toxins11110677	Ansari S. & Yamaoka Y. (2019)	-	M - F	-	-
30	Virulence of <i>Helicobacter pylori</i> outer membrane proteins: an updated review.	doi: 10.1007/s10096-020-03948-y.	Xu C, et. al. (2020)	-	M - F	-	-
31	<i>Helicobacter pylori</i> patient isolates from South Africa and Nigeria differ in virulence factor pathogenicity profile and associated gastric disease outcome.	doi: 10.1038/s41598-020-66128-0	Palamides P, et. al. (2020)	-	M - F	-	Sudáfrica - Nigeria
32	<i>CagA</i> and <i>VacA</i> allelic combination of <i>Helicobacter pylori</i> in gastroduodenal disorders.	doi: 10.1016/j.micpath.2018.06.023.	Sheikh AF, et. al. (2018)	52 - 90	M: 108 F: 93	301	Ahvaz - Irán
33	Risk of gastric cancer in association with <i>Helicobacter pylori</i> different virulence factors: A systematic review and meta-analysis.	doi: 10.1016/j.micpath.2018.03.004	Pormohammad A, et. al. (2018)	-	M - F	-	Teherán - Irán
34	<i>Helicobacter pylori</i> Infection.	doi:10.1056/nejmcp1710945	Crowe, S. E. (2019)	< 60	-	-	-

Nota. Información obtenida a partir de la revisión de bibliografía

Figura 5

Prevalencia global por continente



Desde que la OMS clasificó la enfermedad, se han notado algunos países con alta prevalencia, teniendo estos como factor común que son países en desarrollo como Nigeria y Etiopía en el continente africano; además en China e India del continente asiático y Colombia y Ecuador en América Latina. En países como Nigeria, las cifras son alarmantes llegando al 87,7% o en Ecuador, donde se estima que entre el 60 y el 70% de la población podría estar infectada (Organización Mundial de la Salud, 2022).

Características clínicas, tratamientos y factores de virulencia *CagA* y *VacA*

En la Tabla 3 se detallan los cuadros clínicos asociados a los factores de virulencia *CagA* y *VacA* de cada uno de los estudios seleccionados para la revisión bibliográfica. El factor de virulencia *CagA* (Cytotoxin-associated gene A), se encuentra asociada fuertemente con mayores riesgos de adenocarcinoma gástrico, gastritis atrófica y úlcera duodenal; mientras que el factor de virulencia *VacA* en su cepa s1/m1 se asocian a un mayor riesgo de úlceras, gastritis crónica severa y cáncer gástrico.

Tabla 3

Cuadro clínico abordado en el estudio

Cód	Estudio	Gastritis Crónica	Úlceras Pépticas (Gástricas)	Cáncer gástrico	Linfoma MALT gástrico	Adenocarcinoma / Adenocarcinoma gástrico	Metaplasia Intestinal
1	Plummer, M., et. al. (2014)			X			
2	Muzaheed. (2020)			X			
3	Sukri, A, et. al. (2020)			X		X	
4	Nejati, S., et. al. (2018)		X				
5	Vannarath S, et. al. (2014)	X	X	X			
6	Da Costa, D. M. (2015)			X		X	
7	Lee DH. (2021)	X	X	X			
8	Bartpho, T. S., et. al. (2020)	X		X			X
9	Bustos-Fraga S. (2023)		X				X
10	Chang, W.-L. (2018)				X	X	
11	González-Stegmaier R. (2024)	X		X			
12	Alvarez-Aldana A. (2024)	X					
13	Schubert JP, et. al. (2024)		X	X			
14	Karbalaei M. (2022)	X			X		

15	Bachir M, et. al. (2018)	X				
16	Alarcón-Millán J, et. al. (2016)	X				
17	Atrisco-Morales J, et. al. (2018)	X				
18	Zhao P, et. al. (2023)	X	X			
19	Mannion A, et. al. (2021)			X		X
20	Saranathan, R., et. al. (2019)	X				
21	Xue Z, et. al. (2021)					X
22	Malfertheiner P, et. al. (2023)			X		
23	Miftahussurur, M., et. al. (2017)		X			
24	Khien VV, et. al. (2019)			X		X
25	Gholamhosseinzadeh E, et. al. (2023)					X
26	Idowu A, et. al. (2019)				X	
27	Molina-Castro S, et. al. (2019)		X			
28	Saeidi Y, et. al. (2017)					X
29	Ansari S. & Yamaoka Y. (2019)		X		X	
30	Xu C, et. al. (2020)	X			X	
31	Palamides P, et. al. (2020)			X		X

32	Sheikh AF, et. al. (2018)		X
33	Pormohammad A, et. al. (2018)	X	
34	Crowe, S. E. (2019)		X

Nota. Información obtenida a partir de la revisión de bibliografía

La infección por *H. pylori* se asocia principalmente con gastritis crónica, siendo esta una de las manifestaciones clínicas más frecuentes. En diversos casos, la infección puede no presentar síntomas durante algunos años, pero cuando aparecen los síntomas, estos suelen incluir dolor abdominal superior, sensación de llenura precoz, náuseas y en ocasiones vómitos (Brunnicardi et al., 2015). La inflamación persistente del revestimiento gástrico puede mantenerse de forma leve o moderada durante largos periodos, dependiendo de factores como la virulencia de la cepa bacteriana, la respuesta inmune del huésped y factores ambientales.

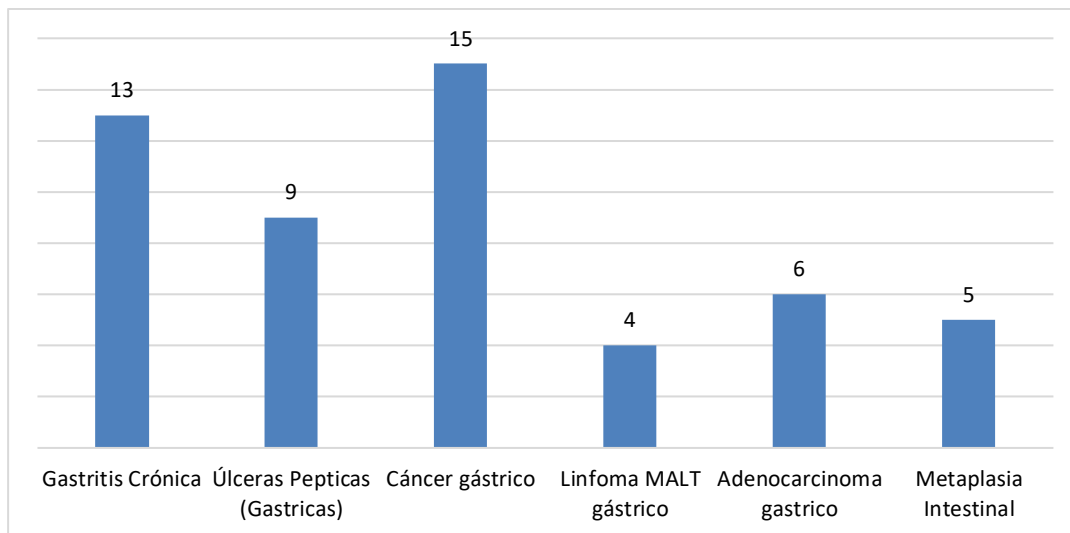
Otro cuadro clínico relevante es la úlcera péptica, que incluye tanto las úlceras gástricas como las duodenales. Estas lesiones se forman como resultado del daño a la mucosa gastrointestinal ocasionado por la actividad de *H. pylori*, que altera el equilibrio entre los factores agresivos (ácido clorhídrico y pepsina) y los mecanismos de defensa mucosal. Los síntomas característicos de una úlcera incluyen dolor epigástrico que mejora o empeora con la ingesta de alimentos, pérdida de apetito, pérdida de peso y en casos graves sangrado digestivo, evidenciado por melena o hematemesis.

A largo plazo, si la infección no se trata adecuadamente, puede evolucionar hacia cuadros más graves como la atrofia gástrica, la metaplasia intestinal y eventualmente el adenocarcinoma gástrico. También se ha asociado con el linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas), un tipo de cáncer que afecta el sistema inmunológico en el estómago. Estas complicaciones suelen desarrollarse de manera progresiva y silenciosa, por lo que la detección precoz y el tratamiento oportuno de la infección por *H. pylori* son fundamentales para prevenir el desarrollo de enfermedades gastrointestinales severas.

En la Figura 6 se detalla el número de investigaciones por caso clínico encontrados. La mayoría hacen referencia a poblaciones con un cuadro clínico de cáncer gástrico (15); seguido de estudios de casos de gastritis crónica (13). Otros, no menos importantes, se han enfocado en poblaciones con úlceras pépticas (9); Linfoma MALT gástrico (4); adenocarcinoma gástrico (6) y metaplasia intestinal (5). En todos estos documentos analizados se han abordado los factores de virulencia *CagA* y *VacA*.

Figura 6

Número de estudios por caso clínico



El tratamiento de *H. pylori* puede variar en función de los factores de virulencia, principalmente *CagA* y *VacA*, ya que su presencia se asocia con una mayor inflamación gástrica, mayor riesgo de úlceras pépticas y adenocarcinoma gástrico. Aunque las guías clínicas actuales no establecen tratamientos diferenciados específicamente basados en la presencia de estos factores, en la práctica clínica e investigación se reconoce que las cepas *CagA+* y *VacA s1/m1* suelen responder mejor a terapias más agresivas o prolongadas debido a su mayor patogenicidad.

La Tabla 4 recoge los factores de virulencia analizados en cada estudio, su tratamiento, dosis y las reacciones adversas que se presentan. Es preciso señalar que existen algunos estudios que no presentan alguna de la información señalada, pero que contienen otras características informativas que son importantes en este trabajo.

Las cepas *CagA+* pueden llegar a ser más susceptibles a ciertos antibióticos debido a que la inflamación gástrica puede ser mayor. Sin embargo, la presencia de factores de virulencia no mejora de manera directa algún régimen de tratamiento, pero tienden a influir en el pronóstico y la necesidad de erradicación estricta (Bayona y Gutiérrez, 2017). Debido a la resistencia antibiótica, las guías terapéuticas y tratamientos han ido evolucionando.

Dentro de los tratamientos de primera línea identificados constan el tratamiento cuádruple con bismuto (IBP + bismuto + tetraciclina + metronidazol); tratamiento cuádruple sin bismuto (IBP + amoxicilina + claritromicina + metronidazol): tratamiento secuencial de 5 días (IBP + amoxicilina, luego de 5 días: IBP + claritromicina + metronidazol).

Tabla 4

Factor de virulencia, tratamiento y reacciones adversas de los estudios

Cod	Estudio	Factor de virulencia CagA	Factor de virulencia VacA	Tratamiento	Dosis	Reacciones adversas
1	Plummer, M., et al. (2014)			Cuádruple con bismuto	IBP (Omeprazol): 20 mg c/12h -Subsalicilato de bismuto: 120 mg 4/día Tetraciclina: 500 mg 4/día Metronidazol: 500 mg 3-4/día	Dolor de cabeza, náuseas, heces negras, fotosensibilidad, toxicidad hepática, sabor metálico
2	Muzaheed. (2020)	X	X	Triple terapia estándar	IBP: 20 mg c/12h Amoxicilina: 1 g c/12h Claritromicina: 500 mg c/12h	
3	Sukri, A, et. al. (2020)	X	X	Inhibidores de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina	Amoxicilina: 1 g Claritromicina: 500 mg	Diarrea, erupción cutánea, alteraciones del gusto
4	Nejati, S., et. al. (2018)	X	X			
5	Vannarath S, et. al. (2014)		X	Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol: 20 mg	Diarrea, dolor abdominal.
6	Da Costa, D. M. (2015)	X	X			
7	Lee DH. (2021)	X		Terapia triple: Amoxicilina, Claritromicina y Lanzoprazol.	Lanzoprazol: 60 mg/día Amoxicilina: 1 g c/12h Claritromicina: 500 mg c/12h	Diarrea, dolor abdominal, sabor metálico
8	Bartpho, T. S., et. al. (2020)	X	X	Terapia triple: Amoxicilina, Claritromicina y Omeprazol.	Omeprazol: 20 mg Amoxicilina: 1 g Claritromicina: 500 mg	Alteración del gusto, diarrea

9	Bustos-Fraga S. (2023)	X	X	Inhibidores de la bomba de protones	20 mg	Náuseas, diarrea, dolor estomacal.
10	Chang, W.-L. (2018)	X	X	Terapia triple con Amoxicilina, Claritromicina y PPI.		Náuseas, diarrea, dolor abdominal.
11	González-Stegmaier R. (2024)	X	X	Amoxicilina, Metronidazol y Omeprazol.		Náuseas, diarrea, dolor estomacal.
12	Alvarez-Aldana A. (2024)	X	X	Inhibidores de la bomba de protones Amoxicilina, Claritromicina	IBP: 20 mg Amoxicilina: 1 g Claritromicina: 500 mg	Diarrea, erupción cutánea, náuseas, QT prolongado, neuropatía (uso prolongado)
13	Schubert JP, et. al. (2024)	X	X	Triple terapia estándar	Omeprazol: 20 mg Amoxicilina: 1 g Claritromicina: 500 mg	Reacciones alérgicas; Reflujo gástrico
14	Karbalaei M. (2022)	X	X	Amoxicilina, Claritromicina, y Metronidazol.		Amoxicilina: diarrea, erupción cutánea Claritromicina: alteraciones del gusto, náuseas Metronidazol: sabor metálico
15	Bachir M, et. al. (2018)	X	X	Cuádruple con bismuto	Subsalicilato de bismuto: 120 mg Tetraciclina: 500 mg Metronidazol: 500 mg	heces negras, náuseas, toxicidad hepática, sabor metálico
16	Alarcón-Millán J, et. al. (2016)		X	Terapia triple estándar: Amoxicilina, Claritromicina y Lanzoprazol.	Amoxicilina: 1 g Claritromicina: 500 mg	Diarrea, dolor abdominal.
17	Atrisco-Morales J, et. al. (2018)	X	X	Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol: 20 mg c/12h	Reacciones alérgicas, diarrea, malestar gastrointestinal.

18	Zhao P, et. al. (2023)	X	X	Cuádruple sin bismuto	IBP: 20 mg c/12h Amoxicilina: 1 g c/12h Claritromicina: 500 mg c/12h Metronidazol: 500 mg c/12h	Diarrea, erupción cutánea, náuseas, sabor metálico
19	Mannion A, et. al. (2021)	X	X	Amoxicilina, Claritromicina.		Amoxicilina: diarrea, erupción cutánea Claritromicina: alteraciones del gusto
20	Saranathan, R., et. al. (2019)	X	X	Terapia triple: Amoxicilina, Claritromicina y Levofloxina	Amoxicilina: 1 g c/12h - Claritromicina: 500 mg c/12h Levofloxacin: 500 mg/día	Levofloxacin: tendinitis, insomnio, mareos, riesgo de QT prolongado
21	Xue Z, et. al. (2021)	X	X	Cuádruple con bismuto	Bismuto Tetraciclina Metronidazol	Bismuto: heces negras, náuseas Tetraciclina: fotosensibilidad, náuseas, toxicidad hepática Metronidazol: sabor metálico, náuseas, efecto antabuse con alcohol
22	Malfertheiner P, et. al. (2023)		X	Triple terapia con metronidazol y tetraciclina		Dolor abdominal, reacciones alérgicas
23	Miftahussurur, M., et. al. (2017)	X	X	Terapia secuencial Alta resistencia antibiótica	Días 1–5: IBP + Amoxicilina (1 g c/12h) Días 6–10: IBP + Claritromicina (500 mg c/12h) + Metronidazol (500 mg c/12h)	Posibles molestias gástricas por cambio de esquema Riesgo de diarrea, sabor metálico, náuseas
24	Khien VV, et. al. (2019)	X	X	Terapia triple: Amoxicilina, Claritromicina y Lanzoprazol.		Dolor abdominal
25	Gholamhosseinzadeh E, et. al. (2023)	X		Cuádruple con bismuto	Omeprazol Subsalicilato de bismuto Tetraciclina Metronidazol	Cefaleas, náuseas, heces negras, fotosensibilidad, sabor metálico

26	Idowu A, et. al. (2019)	X	X	Terapia triple: Amoxicilina, Claritromicina y PPI.		Náuseas
27	Molina-Castro S, et. al. (2019)	X	X	Terapia triple: Amoxicilina, Claritromicina y Lanzoprazol.		Náuseas, diarrea, alteración del gusto.
28	Saeidi Y, et. al. (2017)	X	X	Cuádruple sin bismuto	IBP Amoxicilina Claritromicina Metronidazol	Diarrea, erupción cutánea, sabor metálico
29	Ansari S. & Yamaoka Y. (2019)	X	X	Cuádruple con bismuto	IBP Subsalicilato de bismuto Tetraciclina Metronidazol	
30	Xu C, et. al. (2020)	X		Amoxicilina, Claritromicina, y Metronidazol.		Náuseas, diarrea, alteración del gusto.
31	Palamides P, et. al. (2020)	X	X	Inhibidores de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina	IBP: 20 mg c/12h Amoxicilina: 1 g c/12h Claritromicina: 500 mg c/12h	Diarrea, erupción cutánea, alteraciones del gusto, náuseas
32	Sheikh AF, et. al. (2018)	X	X	Terapia cuádruple con Claritromicina, Amoxicilina y PPI.	Amoxicilina: 1 g c/12h Claritromicina: 500 mg c/12h	Diarrea, sabor metálico, erupción cutánea, náuseas
33	Pormohammad A, et. al. (2018)	X		Inhibidores de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina		Diarrea, alteraciones del gusto, náuseas

34	Crowe, S. E. (2019)	Bismuto más Terapia cuádruple con antibióticos (Amoxicilina, Claritromicina, Tinidazol).	IBP (Omeprazol): 20 mg c/12h Subsalicilato de bismuto: 120 mg 4/día Tetraciclina: 500 mg 4/día Metronidazol: 500 mg 3-4/día	Sabor metálico, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, náuseas, heces negras, toxicidad hepática
----	---------------------	---	---	--

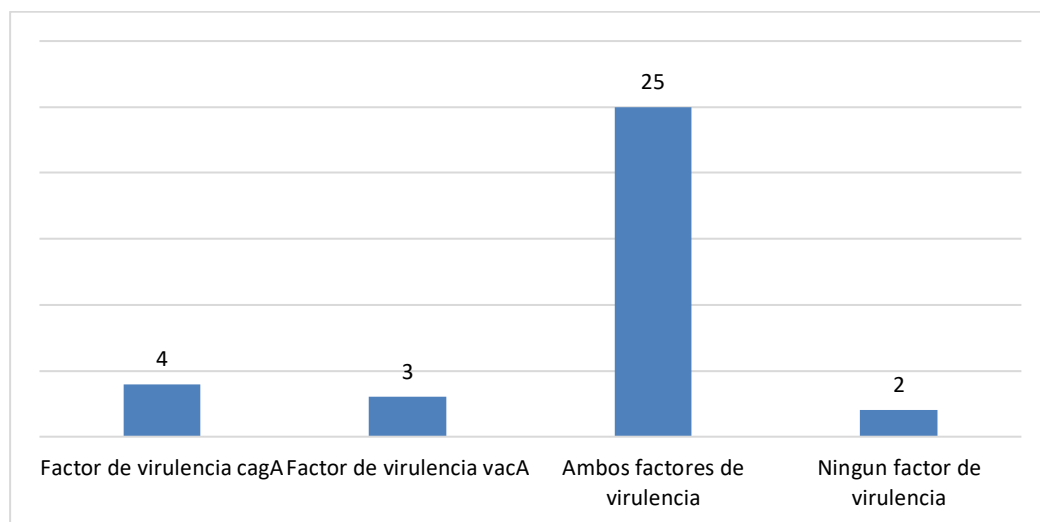
Nota. Información obtenida a partir de la revisión de bibliografía

Uno de los criterios para seleccionar el total de estudios (n=34) fue el abordaje a los factores de virulencia *CagA* y *VacA*; teniendo como resultado que la mayoría (25) abordan ambos factores dentro de su análisis; 04 abordan solamente el factor *CagA* y 03 abordan únicamente el factor *VacA*. En 02 estudios no se aborda ninguno de los factores, pero presenta información importante sobre los tratamientos, dosis y reacciones adversas.

La presencia de ambos factores de virulencia podría generar una preocupación importante sobre su rol en la patogenicidad de *H. pylori*. Esto demuestra que la literatura médica científica de los últimos años muestra una tendencia importante a enfocarse en estas dos cepas que son las altamente virulentas, dada la condición de estas dos cepas y su relación con un mayor riesgo de enfermedad gástrica severa. La Figura 7 muestra los datos obtenidos del número de investigaciones.

Figura 7

Numero de estudios por factor de virulencia abordado



Con la información obtenida en base a la tabla anterior se plantea en la Tabla 5 una compilación general de los tratamientos abordados en los estudios, con información sobre el respectivo tratamiento, el medicamento y su dosis, además de las reacciones adversas. Para la construcción de esta tabla se analizó la información común de los documentos.

La revisión muestra una fuerte prevalencia del uso de la terapia triple estándar, misma que se compone por un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina; misma que estuvo presente en al menos 20 estudios. También se evidencia una utilización

amplia de la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) que son empleadas principalmente en contextos de resistencia antibiótica.

Tabla 5

Factores de virulencia y sus tratamientos, dosis y reacciones adversas

Factor de virulencia	Tratamiento recomendado	Medicamento y dosis	Reacciones adversas comunes
<i>CagA+</i> / <i>VacA s1/m1</i> (alta virulencia)	Cuádruple con bismuto	IBP (ej. Omeprazol): 20 mg c/12h Subsalicilato de bismuto: 120 mg 4/día Tetraciclina: 500 mg 4/día Metronidazol: 500 mg 3-4/día	IBP: dolor de cabeza, náuseas Bismuto: heces negras, náuseas Tetraciclina: fotosensibilidad, náuseas, toxicidad hepática Metronidazol: sabor metálico, náuseas, efecto antabuse con alcohol
<i>CagA+</i> / sospecha de resistencia a claritromicina	Cuádruple sin bismuto (concomitante)	IBP: 20 mg c/12h Amoxicilina: 1 g c/12h Claritromicina: 500 mg c/12h Metronidazol: 500 mg c/12h	Amoxicilina: diarrea, erupción cutánea Claritromicina: alteraciones del gusto, náuseas, QT prolongado Metronidazol: sabor metálico, neuropatía (uso prolongado)
<i>CagA-</i> / <i>VacA s2/m2</i> (baja virulencia)	Triple terapia estándar	IBP: 20 mg c/12h Amoxicilina: 1 g c/12h Claritromicina: 500 mg c/12h	Efectos adversos similares a los anteriores, generalmente bien tolerada
Cualquier perfil con alta resistencia antibiótica	Terapia secuencial	Días 1–5: IBP + Amoxicilina (1 g c/12h) Días 6-10: IBP + Claritromicina (500 mg /12h) + Metronidazol (500 mg c/12h)	Posibles molestias gástricas por cambio de esquema Riesgo de diarrea, sabor metálico, náuseas
Fallo terapéutico o reinfección	Terapia de rescate con levofloxacina	IBP: 20–40 mg c/12h Levofloxacina: 500 mg/día Amoxicilina: 1 g c/12h	- Levofloxacina: tendinitis, insomnio, mareos, riesgo de QT prolongado

En la tabla 5 se muestran datos donde algunas investigaciones coinciden en que la presencia de factores de virulencia (*CagA* y *VacA s1/m1*) no alteran las dosis, sin embargo, se justifica la aplicación y uso de esquemas más agresivos. La resistencia al antibiótico puede ser un

factor importante; cuando se tiene sospechas de resistencia a la claritromicina o metronidazol, teniendo que evitar el uso de esos antibióticos o promover el uso de terapias cuádruples que incluyan bismuto. Los IBP (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol) son necesarios en estos casos para incrementar la eficacia antibiótica y promover la cicatrización gástrica.

En lo referente a las dosis empleadas, se observa una consistencia en la administración de amoxicilina (1 gramo cada 12 horas) y claritromicina (500 miligramos cada 12 horas). En cuanto a la elección del IBP existen variaciones en cuanto al omeprazol o lanzoprazol; y en la inclusión de antibióticos como metronidazol, tetraciclina o levofloxacina.

En la Tabla 6 se desarrolla el análisis de eficacia del tratamiento según el tipo de factor de virulencia. Para la construcción de esta información se apoyó en los estudios planteados que, aunque no muestran esta información de manera explícita, dan ciertos indicios que pudieron ser corroborados con otros estudios analizados de manera complementaria. Los factores de virulencia *CagA* y *VacA* en su cepa s1/m1 están fuertemente relacionados con mayor inflamación gástrica, lo que podría favorecer la eficacia de ciertos antibióticos al mostrar una mejor penetración tisular. Sin embargo, esta misma inflamación puede generar un mayor daño gástrico y presentar algunos síntomas adversos durante el proceso de tratamiento (Cornerlissen y Hobb, 2019).

Algunos estudios recogen que la resistencia a la claritromicina y metronidazol sigue siendo uno de los principales obstáculos para el éxito de las diferentes terapias, más que los factores de virulencia en sí. Por lo tanto, se busca que los tratamientos se adapten a la epidemiología local de resistencia, al historial de tratamientos anteriores de los pacientes y a la disponibilidad de pruebas moleculares. Si bien las reacciones adversas comunes reportadas durante la erradicación de *H. pylori* - como náuseas, disgeusia, diarrea o dolor abdominal - se han atribuido principalmente a los efectos colaterales farmacológicos, existe evidencia emergente que sugiere que el estado inflamatorio gástrico inducido por cepas virulentas podría exacerbar la sensibilidad a los fármacos y contribuir indirectamente a estos eventos adversos (Bayona y Gutiérrez, 2017, p. 11).

Los hallazgos de esta revisión de artículos científicos muestran una alineación general con las recomendaciones establecidas en la Guía de Consenso Maastricht VI/Florenia (2022), la cual sugiere como esquemas de primera línea la terapia cuádruple con bismuto y la terapia

triple estándar, siempre y cuando las tasas de resistencia a la claritromicina sean inferiores al 15%. La alta frecuencia del uso de estas combinaciones en los estudios revisados respalda dicha recomendación. Además, la guía enfatiza la importancia de considerar la resistencia antibiótica local, lo cual se refleja en estudios que utilizan esquemas secuenciales o incluyen antibióticos alternativos como levofloxacina o metronidazol. La Guía Maastricht VI destaca la relevancia de avanzar hacia un tratamiento personalizado, idealmente guiado por pruebas de susceptibilidad y biomarcadores bacterianos.

Tabla 6

Eficacia de los tratamientos de H. pylori

Tratamiento	Eficacia Global	Eficacia en <i>CagA</i>	Eficacia en <i>VacA</i>	Comentarios sobre eficacia
Terapia cuádruple con bismuto (IBP + bismuto + tetraciclina + metronidazol)	85% - 90%	Alta eficacia, incluso en cepas <i>CagA</i> + debido a alta potencia antimicrobiana	Alta eficacia en cepas <i>VacA s1/m1</i> , aunque la inflamación gástrica intensa puede requerir mayor duración	Recomendado como primera línea en regiones con alta resistencia a claritromicina
Terapia triple clásica (IBP + amoxicilina + claritromicina)	70% - 80% (baja en resistencia alta)	Eficacia reducida si hay resistencia a claritromicina, aunque <i>CagA</i> + puede aumentar inflamación y mejorar penetración del antibiótico	Menor eficacia si hay resistencia; cepas <i>VacA s1/m1</i> pueden responder mejor al generar más inflamación	Solo útil si tasa de resistencia a claritromicina <15%
Terapia cuádruple sin bismuto (concomitante) (IBP + amoxicilina + claritromicina + metronidazol)	85% - 90%	<i>CagA</i> + suele responder bien, pero si hay doble resistencia (claritromicina + metronidazol), eficacia disminuye	Cepas <i>VacA s1/m1</i> con mayor inflamación responden bien	Alternativa útil si no se dispone de bismuto
Terapia secuencial o híbrida	80% - 90%	Eficaz en cepas <i>CagA</i> +, sobre todo si se inicia con amoxicilina que reduce carga bacteriana	También eficaz en <i>VacA s1/m1</i> ; la fase secuencial reduce presión selectiva	Menos usada por complejidad de cumplimiento
Terapia con levofloxacino (segunda línea)	75% - 85%	Variable eficacia; menos estudios específicos en <i>CagA</i> +	Puede ser útil en fallos previos, aunque la eficacia es menor en cepas altamente inflamatorias	Riesgo de resistencia cruzada; útil tras fallo inicial
Terapia con rifabutina (rescate)	80% - 90%	Muy eficaz en cepas resistentes múltiples, incluidas <i>CagA</i> +	Alta eficacia incluso en cepas <i>VacA s1/m1</i> resistentes	Opción en casos refractarios o recaídas

Nota. Información obtenida a partir de la revisión de bibliografía

Capítulo IV

Discusión

Se realizó un rastreo de 155 artículos académicos y científicos aplicando las fórmulas o combinaciones de búsqueda establecidas, para luego aplicar los diferentes criterios de selección, tanto de inclusión como de exclusión; así como de los artículos duplicados, dando como resultado la exclusión de 26 artículos que no abordaban a fondo el tratamiento contra *H. pylori*; 28 por carecer de información completa; 12 que no estaban validados científicamente; 06 que se encontraban aún en revisión y 22 que se descartaron por ser anteriores al año base de análisis que es el 2014. Finalmente, 27 artículos se descartaron por encontrarse duplicados.

Sobre la edad de los participantes en cada estudio, se obtuvo que la edad mínima es de 15 años hasta los 91 años; teniendo como media una edad aproximada de 44 años en diferentes estudios planteados. Algunos artículos demuestran que la prevalencia de *H. pylori* aumenta con la edad, atribuyendo esto a una mayor exposición a lo largo del tiempo, generaciones que crecieron en condiciones higiénicas poco atendidas. Incluso en países en desarrollo, la edad ocurre de manera frecuente antes de los 10 años de edad (Cornerlissen y Hobb, 2019).

Según la OMS, algunos países y/o regiones del mundo tiene una alta prevalencia de *H. pylori*, teniendo como factor común el ser catalogado como países en desarrollo; tales como Nigeria y Etiopía en el continente africano; China e India en el continente asiático y Colombia y Ecuador en América Latina. En países como Nigeria, las cifras son alarmantes llegando al 87,7% o Ecuador, donde se estima que entre el 60% y el 70% de la población podría estar infectada. Los factores socioeconómicos, calidad del agua, hacinamiento y las malas prácticas sanitarias pueden influir en la infección a la población. En África, América Latina y Asia Occidental, la prevalencia está por encima del 65%; mientras que regiones donde se ubican países en desarrollo la prevalencia es menor al 40% (Organización Mundial de la Salud, 2022).

La revisión sistemática determinó que la infección por *H. pylori* está asociada principalmente con la gastritis crónica, siendo quizás la manifestación clínica más frecuente y más común en los estudios analizados. Tal como lo señala Brunicardi (2015), este tipo de infección es frecuente en los casos de *H. pylori*, pues puede llegar a ser asintomática durante varios años,

pero cuando aparecen los síntomas, suelen incluir dolor o molestia en la parte superior del abdomen, sensación de llenura precoz, náuseas y en ocasiones vómitos (Brunicardi et al., 2015). La inflamación persistente del revestimiento gástrico puede mantenerse de forma leve o moderada durante largos periodos, dependiendo de factores como la virulencia de la cepa bacteriana, la respuesta inmune del huésped y factores ambientales.

Otros cuadros clínicos relevantes determinados y que está presente en la mayoría de los estudios es la úlcera péptica, que incluye tanto las úlceras gástricas como las duodenales. Estas lesiones se forman como resultado del daño a la mucosa gastrointestinal ocasionado por la actividad de *H. pylori*, que altera el equilibrio entre los factores agresivos (ácido clorhídrico y pepsina) y los mecanismos de defensa mucosal. Los síntomas característicos encontrados incluyen dolor epigástrico que mejora o empeora con la ingesta de alimentos, pérdida de apetito, pérdida de peso y en casos graves, sangrado digestivo, evidenciado por melena o hematemesis.

En el largo plazo, si la infección no se trata adecuadamente, puede evolucionar hacia cuadros más graves como la atrofia gástrica, la metaplasia intestinal y eventualmente, el adenocarcinoma gástrico. También existe una fuerte asociación con el linfoma MALT, pues en el análisis de Townsend (2018), la gravedad de este linfoma radica en que es un tipo de cáncer que afecta el sistema inmunológico en el estómago, que puede dar paso a complicaciones que se desarrollan de manera progresiva y silenciosa: Por tal motivo, la detección precoz y el tratamiento oportuno de la infección por *H. pylori* son fundamentales para prevenir el desarrollo de enfermedades gastrointestinales severas.

La revisión de bibliografía permitió constatar la existencia de un amplio cuerpo de artículos centrados en diversas patologías gástricas por *H. pylori*. La condición clínica más abordado en los estudios hacen referencia a poblaciones con cáncer gástrico (15); seguido de casos de gastritis crónica (13). Otros artículos, no menos importantes, se han enfocado en poblaciones con úlceras pépticas (9); Linfoma MALT gástrico (4); adenocarcinoma gástrico (6) y metaplasia intestinal (5). En todos estos estudios se han abordado los factores de virulencia *CagA* y *VacA*.

La frecuente aparición de gastritis crónica como segundo cuadro clínico más estudiada, guarda consistencia con lo analizado por (Blaser y Atherton, 2004), quienes señalaron que la

infección por *H. pylori* es casi universalmente asociada con la gastritis crónica activa, siendo esta condición la base inflamatoria sobre la cual se pueden desarrollar, en diversos casos, algunas patologías más graves como las úlceras o el cáncer gástrico, siendo la gastritis la patología inicial y base para el desarrollo de cuadros clínicos más complejos.

Los estudios dan muestra de que el factor de virulencia *CagA* (Cytotoxin-associated gene A), se encuentra asociada fuertemente con mayores riesgos de adenocarcinoma gástrico, gastritis atrófica y úlcera duodenal; mientras que el factor de virulencia *VacA* en su cepa s1/m1 se asocian a un mayor riesgo de úlceras, gastritis crónica severa y cáncer gástrico. Estos hallazgos coinciden con lo descrito por Hatakeyama (2017) y Ling (2009), quien destaca que las cepas de *H. pylori* que contienen ambos factores de virulencia, están fuertemente relacionadas con una alta progresión de lesiones de tipo gástrico precancerosas hasta llegar incluso al adenocarcinoma gástrico, relacionadas altamente con la proteína *CagA* (Ling et al., 2009).

La erradicación de *H. pylori* representa un desafío clínico importante dentro del campo médico de la gastroenterología, no solo por el aumento progresivo de la resistencia a antibióticos, sino también por la variabilidad genética de las cepas bacterianas, especialmente aquellas portadoras de factores de virulencia como *CagA* y *VacA*. Si bien la elección del tratamiento depende, en gran medida, del patrón de resistencia local, se ha observado que la presencia de estas proteínas virulentas podría influir indirectamente en la eficacia terapéutica y en la evolución clínica del paciente.

Por un lado, se pudo evidenciar que las cepas *CagA* positivas (*CagA+*) se han asociado a un mayor grado de inflamación gástrica, lo cual puede resultar paradójicamente beneficioso desde el punto de vista terapéutico. Un estudio de Pich y Merrell (2013), demostró que la inflamación inducida por *CagA* promueve una mayor vascularización y daño epitelial, facilitando la penetración de antibióticos en el tejido gástrico. Esto explicaría por qué algunos tratamientos como la terapia cuádruple con bismuto o la terapia secuencial presentan tasas de erradicación más altas en pacientes infectados por cepas *CagA+*, a pesar de que estas cepas están también asociadas a mayores riesgos de lesiones precancerosas. No obstante, algunos estudios han demostrado que, en regímenes más dependientes de la sensibilidad antibiótica, como la triple terapia clásica con claritromicina, esta ventaja se ve disminuida

cuando existe resistencia, independientemente de la virulencia bacteriana (Amieva y El-Omar, 2008).

Los hallazgos revisados en este trabajo, refuerzan la importancia del factor de virulencia *VacA*, como un determinante con un efecto inmunomodulador y citotóxico que se relaciona con la inducción de vacuolización celular, apoptosis e inhibición de la respuesta inmune local. Particularmente, las cepas portadoras del alelo *VacA s1/m1* presentan mayor citotoxicidad y se correlacionan con formas clínicas más graves, como úlceras o cáncer gástrico. Esta caracterización guarda relación con lo expuesto por (Rhead y otros, 2007), quienes sostienen en un estudio de múltiples regiones geográficas que el alelo del alelo *VacA s1/m1* induce una respuesta inflamatoria más robusta a nivel de la mucosa gástrica, lo cual explica la severidad clínica observada, así como la necesidad de esquemas terapéuticos más intensivos, como la terapia cuádruple con bismuto o esquemas de rescate con rifabutina, tal como lo sugieren Brunnicardi et al. (2015).

Aunque la presencia de estos factores de virulencia no modifica formalmente la elección del régimen terapéutico según las guías clínicas analizadas, sí tiene implicaciones en la decisión médica, particularmente en pacientes con alto riesgo de complicaciones. En contextos donde se dispone de pruebas moleculares para identificar *CagA* y *VacA*, su detección podría ayudar a estratificar el riesgo y optimizar la estrategia terapéutica, sobre todo en pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico, anemia inexplicable o enfermedad ulcerosa persistente.

El factor de virulencia *CagA*, activa diversas rutas de señalización intracelular como NF- κ B, promoviendo una inflamación intensa y sostenida de la mucosa gástrica. Este entorno inflamatorio puede derivar en: motilidad gástrica; pH intragástrico (afectando la biodisponibilidad de los fármacos); permeabilidad epitelial, que favorece la irritación mucosa o la penetración más rápida de compuestos activos. Por tanto, en pacientes con infección por cepas *CagA+*, es plausible que los inhibidores de bomba de protones (IBP) o antibióticos como claritromicina o metronidazol generen un perfil de efectos adversos más acentuado, especialmente náuseas, dispepsia o dolor epigástrico, no porque los fármacos sean más tóxicos per se, sino porque el epitelio gástrico está más dañado o reactivo.

Se ha observado que la proteína *CagA*, al ser inyectada en las células epiteliales gástricas, desencadena una fuerte respuesta inflamatoria local, caracterizada por la liberación de

citocinas, infiltración de neutrófilos y aumento de la vascularización gástrica. Esta respuesta inflamatoria incrementa el flujo sanguíneo en la mucosa y eleva la biodisponibilidad de antibióticos como la claritromicina, lo que puede explicar por qué algunas cepas *CagA*+ responden mejor a la terapia triple estándar, especialmente en ausencia de resistencia antimicrobiana.

Por su parte, el factor de virulencia *VacA*, especialmente su alelo más virulento (*s1/m1*), se tiene constancia de que induce vacuolización celular, apoptosis y modulación de la inmunidad local. Las alteraciones generadas pueden provocar el debilitamiento de la barrera mucosa gástrica e intestinal, generando molestias digestivas en el huésped y también puede presentarse alteración de la homeostasis inmunitaria, lo que podría influir en fenómenos de hipersensibilidad o intolerancia a los fármacos.

De igual manera, el gen *VacA* codifica una citotoxina que puede alterar la integridad epitelial generando vacuolización celular y contribuyendo a permeabilizar la mucosa gástrica. Esta disrupción de la barrera epitelial podría facilitar el acceso de los antibióticos al nicho bacteriano, reforzando la eficacia de terapias basadas en amoxicilina y metronidazol. Sin embargo, en casos de cepas altamente virulentas y resistentes, las terapias cuádruples con bismuto ofrecen ventajas adicionales, ya que el bismuto ejerce efectos bacteriostáticos y protectores de la mucosa, mientras que la combinación de múltiples antibióticos reduce la probabilidad de falla terapéutica.

La eficacia del tratamiento contra *H. pylori* ya no solamente se basa en regímenes farmacológicos estandarizados, sino que hoy en día existen múltiples estudios que respaldan el éxito terapéutico por la interacción compleja entre la cepa bacteriana infectante, los factores de virulencia y la respuesta inmunológica del huésped. En este sentido, autores como (Sugimoto & Yamaoka, 2009) concluyeron que las cepas que contienen factores como *CagA* y variantes citotóxicas de *VacA*, como *s1/m1*, están fuertemente asociadas con mayor dificultad para erradicarse con esquemas terapéuticos convencionales.

Esto ha impulsado el desarrollo de un enfoque terapéutico más personalizado, como lo proponen Malfertheiner et al. (2023) en su estudio, al resaltar la importancia de incorporar perfiles genéticos bacterianos en la selección del tratamiento, especialmente para regiones donde predominan cepas altamente virulentas. Según estos autores, la comprensión del rol

patogénico de *CagA* y *VacA* permitiría anticipar la evolución clínica de la infección y ajustar los tratamientos para maximizar su eficacia y minimizar los riesgos en cada paciente.

Si bien las reacciones adversas comunes reportadas durante la erradicación de *H. pylori*, como náuseas, disgeusia, diarrea o dolor abdominal se atribuyen principalmente a los efectos colaterales farmacológicos, existe evidencia emergente que sugiere que el estado inflamatorio gástrico inducido por cepas virulentas podría exacerbar la sensibilidad a los fármacos y contribuir indirectamente a estos eventos adversos (Malfertheiner, et.al., 2023). Esto plantearía futuros estudios para la evaluación de la tolerancia a los distintos tratamientos, en el que las características del microorganismo no solo determinan la severidad clínica, sino también la reactividad del huésped a la intervención terapéutica.

Capítulo V

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

La eficacia de los tratamientos contra *H. pylori* no depende exclusivamente del régimen farmacológico empleado, sino también de la interacción entre la cepa bacteriana, la respuesta del huésped y la presencia de factores de virulencia como *CagA* y *VacA*. La evidencia directa sobre la influencia de *CagA* y *VacA* en la efectividad terapéutica es aún limitada y no concluyente en la mayoría de estudios analizados. No se evidenciaron ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente el rendimiento terapéutico en pacientes infectados por los factores de virulencia *CagA* y *VacA*. Solamente pocos estudios consideraron analizar factores del huésped (polimorfismos genéticos o comorbilidades) que sí podrían influir en la farmacocinética y farmacodinámica de cada uno los tratamientos administrados en los estudios.

Los estudios demuestran que la presencia de factores de virulencia podría modular indirectamente la eficacia de los tratamientos, al alterar el microambiente gástrico e influir sobre la inflamación, el daño tisular y la respuesta inmune. Esta observación ha llevado a algunos autores a proponer que la detección molecular de *CagA* y *VacA* en muestras clínicas podría ser útil no solo para estratificar el riesgo clínico, sino también para individualizar el tratamiento antibiótico, especialmente en pacientes con infecciones refractarias o en regiones con alta resistencia.

Una parte de los estudios recopilados no muestran evidencia de una relación causal directa y robusta entre la presencia de los factores de virulencia *CagA* o *VacA* y la incidencia de efectos adversos al tratamiento. La mayoría de estudios se centran en la virulencia relacionada con enfermedades gástricas, no en cómo se modifica la tolerancia a los distintos tratamientos. Sin embargo, algunos estudios muestran que los pacientes con mayor inflamación gástrica o síntomas dispépticos previos al tratamiento son más propensos a experimentar efectos adversos, lo cual puede correlacionarse con las cepas más virulentas.

La literatura revisada sugiere que las cepas de *H. pylori* que expresan los factores de virulencia *CagA* y *VacA* tienen un impacto potencial sobre la eficacia de los tratamientos erradicadores, pero se requieren más estudios de diseño robusto para confirmar su utilidad como biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica.

La proteína *CagA*, al ser inyectada en las células epiteliales gástricas, desencadena una fuerte respuesta inflamatoria local, caracterizada por la liberación de citocinas, infiltración de neutrófilos y aumento de la vascularización gástrica. Esta respuesta inflamatoria incrementa el flujo sanguíneo en la mucosa y eleva la biodisponibilidad de antibióticos como la claritromicina, lo que puede explicar por qué algunas cepas *CagA+* responden mejor a la terapia triple estándar, especialmente en ausencia de resistencia antimicrobiana.

El gen *VacA* codifica una citotoxina que puede alterar la integridad epitelial generando vacuolización celular y contribuyendo a permeabilizar la mucosa gástrica. Esta disrupción de la barrera epitelial podría facilitar el acceso de los antibióticos al nicho bacteriano, reforzando la eficacia de terapias basadas en amoxicilina y metronidazol. En casos de cepas altamente virulentas y resistentes, las terapias cuádruples con bismuto ofrecen ventajas adicionales, ya que el bismuto ejerce efectos bacteriostáticos y protectores de la mucosa, mientras que la combinación de múltiples antibióticos reduce la probabilidad de falla terapéutica.

Recomendaciones

Se recomienda realizar estudios que relacionen los factores de virulencia *CagA* y *VacA* con la eficacia de cada uno de los tratamientos erradicadores. Esto podría mejorar los índices de erradicación, reducir el riesgo de complicaciones y contribuir a un enfoque más personalizado de los tratamientos. Estas investigaciones permitirían evaluar el rol de cada uno de los factores de virulencia en el desarrollo de nuevos tratamientos y en el manejo de las reacciones adversas que puedan presentarse.

Se recomienda en el campo de la medicina que se puedan desarrollar ensayos clínicos que busquen comparar la efectividad terapéutica en pacientes infectados por las cepas *CagA+* / *VacA+*, y aquellas que no contengan estos factores, con la finalidad de estudiar esquemas personalizados de tratamiento.

Se recomienda promover estudios científicos en los que se incorpore el perfil de virulencia (*CagA/VacA*) y factores propios del huésped como variables relevantes a analizar para el diseño de tratamientos individualizados.

Referencias

- Amieva, M., & El-Omar, E. (2008). Host-Bacterial Interactions in Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterology*, 134(1), 306–323.
- Bayona, M., & Gutiérrez, A. (2017). Helicobacter pylori: Vías de transmisión. *Med*, 39(3), 210-220.
- Blaser, M., & Atherton, J. (2004). Helicobacter pylori persistence: biology and disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(3), 321–333. doi:https://doi.org/10.1172/JCI20925.
- Brunicardi, F., Andersen, D., Billiar, T., & Dunn, D. (2015). *Schwartz Principios de cirugía*. México DF: McGraw-Hill Education.
- Brunicardi, F., Billiar, T., Dunn, D., & Andersen, D. (2015). *Schwartz Principios de cirugía*. México DF: McGraw-Hill Education.
- Chey, W., Leontiadis, G., & Howden, C. (2017). ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*, 212–238.
- Cornerlissen, C., & Hobb, M. (2019). *Lippincott Illustrated Reviews Microbiología*. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Ferrara, P., Agüero, F., Masuet-Aumatell, C., & Ramon-Torrell, J. (2020). Burden of cancer mortality attributable to carcinogenic infections in Spain. *Med Clin*, 154(10), 394-397.
- Gomes, B. (2003). *Study of the survival of Helicobacter pylori in vegetables packed under a normal and modified atmosphere*. (M.S. Thesis). Brasil: Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo.
- Gomes, B., & De Martinis, E. (2004). Fate of Helicobacter pylori artificially inoculated in lettuce and carrot samples. *Brazilian Journal of Microbiology*, 35(5), 145-150.
- González-Vázquez, R., Córdova-Espinoza, M., Escamilla-Gutiérrez, A., Morales-Méndez, I., & Ochoa-Pérez, S. (2018). Frecuencia de genes de virulencia en infecciones mixtas con cepas de Helicobacter pylori de una población mexicana. *Revista de Gastroenterología de México*, 11-20.
- Guevara, A., Suárez, J., Criollo, A., Bohórquez, M., & Echeverry, M. (2017). Coevolución genética Homo sapiens-Helicobacter pylori y sus implicaciones en el desarrollo del cáncer gástrico: Una revisión sistemática. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 31(4).
- Khatter, N. (2013). Transmission of bacterial pathogens by the house fly Musca domestica vicina. *American Journal of Research Communication*, 1(7), 1-12.

- Krueger, W., Hilborn, E., Converse, E., & Wade, R. (2015). Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. . *Epidemiol Infect*, *143*(12), 2520-2531.
- Lanas, A., & Chan, F. (2017). Peptic ulcer disease. *Lancet Lond Engl.*, 613-624.
- Ling, C., Jiang, G., Li, C., & Li, R. (2009). Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. *National Center for Biotechnology Information*, *80*(10), 1606-9.
- Manterola, C., Quiróz, G., Salazar, P., & García, N. (2019). Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. . *Revista Médica Clínica Las Condes*, *30*(1), 36 - 49.
- Melo, M., Rojas, D., Jiménez, L., Delgado, M., Mendoza, B., Vera, J., & Jaramillo, C. (2018). Genotyping of *cagA* and the intermediate region of *vacA* in strains of *Helicobacter pylori* isolated from Colombian adult patients and associations with gastric diseases. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 103-110.
- Molins, F., & Serrano, M. (2019). Bases neurales de la aversión a las pérdidas en contextos económicos: revisión sistemática según las directrices PRISMA. . *Revista de Neurología*, *68*(02), 47-62.
- Muñoz, M., Valle, M., Ferrer, L., & Medeor, R. (2019). Utilidad del antígeno de *Helicobacter pylori* en heces como método diagnóstico no invasivo. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 22–31.
- Organización Mundial de la Salud. (2022). Erradicar la infección por *Helicobacter Pylori* es todo un reto local y mundial. *OMS*.
- Parsonnet, J., Shmueli, H., & Haggerty, T. (1999). Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA*, 2240-2245.
- Pich, O., & Merrell, D. (2013). The ferric uptake regulator of *Helicobacter pylori*: a critical player in the battle for iron and colonization of the stomach. *Future Microbiol*, *8*(6), 102-217.
- Rhead, J., Mohammadi, M., Hussein, N., & Atherton, J. (2007). A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology*, *133*(3), 926-936.
- Sugimoto, M., & Yamaoka, Y. (2009). Virulence factor genotypes of *Helicobacter pylori* affect cure rates of eradication therapy. *Arch Immunol Ther Exp*, *57*(1), 45-56.
- Townsend, C., Beauchamp, R., Evers, B., & Mattox, K. (Edits.). (2018). *Sabiston Tratado de Cirugía*. Barcelona, España: ELSEVIER.

Tsami, A., Petropoulou, P., Kafritsa, Y., & Mentis, Y. (2011). The presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque of children and their parents: is it related to their periodontal status and oral hygiene? *Eur J Paediatr Dent*, 12(4), 225-230.

Uotani, T., & Graham, D. (2015). Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Annals of Translational Medicine*, 3(1), 1-7.

Referencias de artículos de revisión bibliográfica

Alarcón-Millán J, Fernández-Tilapa G, Cortés-Malagón EM, Castañón-Sánchez CA, De Sampedro-Reyes J, Cruz-Del Carmen I, Betancourt-Linares R, Román-Román A. Clarithromycin resistance and prevalence of *Helicobacter pylori* virulent genotypes in patients from Southern México with chronic gastritis. *Infect Genet Evol*. 2016 Oct; 44: 190-198. doi: 10.1016/j.meegid.2016.06.044. Epub 2016 Jun 26. PMID: 27355861.

Álvarez-Aldana A, Ikhimiukor OO, Guaca-González YM, Montoya-Giraldo M, Souza SSR, Buiatte ABG, Andam CP. Genomic insights into the antimicrobial resistance and virulence of *Helicobacter pylori* isolates from gastritis patients in Pereira, Colombia. *BMC Genomics*. 2024 Sep 9; 25(1):843. doi: 10.1186/s12864-024-10749-6. PMID: 39251950; PMCID: PMC11382513.

Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel)*. 2019 Nov 19; 11(11):677. doi: 10.3390/toxins11110677. PMID: 31752394; PMCID: PMC6891454.

Atrisco-Morales J, Martínez-Santos VI, Román-Román A, Alarcón-Millán J, De Sampedro-Reyes J, Cruz-Del Carmen I, Martínez-Carrillo DN, Fernández-Tilapa G. *vacA* s1m1 genotype and *cagA* EPIYA-ABC pattern are predominant among *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis. *J Med Microbiol*. 2018 Mar;67(3):314-324. doi: 10.1099/jmm.0.000660. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29458667; PMCID: PMC5882077.

Bachir M, Allem R, Tifrit A, Medjekane M, Drici AE, Diaf M, Doudi KT. Primary antibiotic resistance and its relationship with *cagA* and *vacA* genes in *Helicobacter pylori* isolates from Algerian patients. *Braz J Microbiol*. 2018 Jul-Sep; 49(3):544-551. doi:

10.1016/j.bjm.2017.11.003. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29452847; PMCID: PMC6066781.

Bartpho, T. S., Wattanawongdon, W., Tongtawee, T., Paoim, C., Kangwantas, K., & Dechsukhum, C. (2020). Precancerous Gastric Lesions with *Helicobacter pylori* vacA+/babA2+/oipA+ Genotype Increase the Risk of Gastric Cancer. *BioMed Research International*, 2020, 1–8. doi:10.1155/2020/7243029

Bustos-Fraga S, Salinas-Pinta M, Vicuña-Almeida Y, de Oliveira RB, Baldeón-Rojas L. Prevalence of *Helicobacter pylori* genotypes: cagA, vacA (m1), vacA (s1), babA2, dupA, iceA1, oipA and their association with gastrointestinal diseases. A cross-sectional study in Quito-Ecuador. *BMC Gastroenterol*. 2023 Jun 6; 23 (1):197. doi: 10.1186/s12876-023-02838-9. PMID: 37280541; PMCID: PMC10246408.

Chang, W.-L., Yeh, Y.-C., & Sheu, B.-S. (2018). The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *Journal of Biomedical Science*, 25(1). doi: 10.1186/s12929-018-0466-9

Crowe, S. E. (2019). *Helicobacter pylori* Infection. *New England Journal of Medicine*, 380(12), 1158–1165. doi: 10.1056/nejmcp1710945

Da Costa, D. M. (2015). What exists beyond cagA and vacA? *Helicobacter pylori* genes in gastric diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 21(37), 10563. doi:10.3748/wjg.v21.i37.10563

Gholamhosseinzadeh E, Ghalehnoei H, Kazemi Veisari A, Sheidaei S, Goli HR. Frequency of significant virulence genes in gastric biopsies of *Helicobacter pylori*-positive patients with gastritis. *AMB Express*. 2023 Jul 6; 13 (1):67. doi: 10.1186/s13568-023-01578-z. PMID: 37410296; PMCID: PMC10326234.

González-Stegmaier R, Aguila-Torres P, Villarroel-Espíndola F. Historical and Molecular Perspectives on the Presence of *Helicobacter pylori* in Latin America: A Niche to Improve Gastric Cancer Risk Assessment. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 1; 25(3):1761. doi: 10.3390/ijms25031761. PMID: 38339039; PMCID: PMC10855479.

Idowu A, Mzukwa A, Harrison U, Palamides P, Haas R, Mbaio M, Mamdoo R, Bolon J, Jolaiya T, Smith S, Ally R, Clarke A, Njom H. Detection of *Helicobacter pylori* and its virulence

genes (*cagA*, *dupA*, and *vacA*) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa. *BMC Gastroenterol.* 2019 May 14;19(1):73. doi: 10.1186/s12876-019-0986-0. PMID: 31088381; PMCID: PMC6518451.

Karbalaei M, Talebi Bezmin Abadi A, Keikha M. Clinical relevance of the *cagA* and *vacA* s1m1 status and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022 Jun 25; 22(1):573. doi: 10.1186/s12879-022-07546-5. PMID: 35752757; PMCID: PMC9233856.

Khien VV, Thang DM, Hai TM, Duat NQ, Khanh PH, Ha DT, Binh TT, Dung HDQ, Trang TTH, Yamaoka Y. Management of Antibiotic-Resistant *Helicobacter pylori* Infection: Perspectives from Vietnam. *Gut Liver.* 2019 Sep 15; 13(5):483-497. doi: 10.5009/gnl18137. PMID: 31009957; PMCID: PMC6743798.

Lee DH, Ha JH, Shin JI, Kim KM, Choi JG, Park S, Park JS, Seo JH, Park JS, Shin MK, Baik SC, Lee WK, Youn HS, Cho MJ, Kang HL, Jung M. Increased Risk of Severe Gastric Symptoms by Virulence Factors *vacAs1c*, *alpA*, *babA2*, and *hopZ* in *Helicobacter pylori* Infection. *J Microbiol Biotechnol.* 2021 Mar 28;31(3):368-379. doi: 10.4014/jmb.2101.01023 PMID: 33622995; PMCID: PMC9705970.

Malfetheriner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, Smith SI, Suerbaum S. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Apr 20;9(1):19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8. PMID: 37081005.

Mannion A, Dzink-Fox J, Shen Z, Piazuelo MB, Wilson KT, Correa P, Peek RM Jr, Camargo MC, Fox JG. *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance and Gene Variants in High- and Low-Gastric-Cancer-Risk Populations. *J Clin Microbiol.* 2021 Apr 20;59 (5): e03203-20. doi: 10.1128/JCM.03203-20. PMID: 33692136; PMCID: PMC8091839.

Miftahussurur, M., Cruz, M., Subsomwong, P., Jiménez Abreu, J. A., Hosking, C., Nagashima, H. Yamaoka, Y. (2017). Clarithromycin-Based Triple Therapy Is Still Useful as an Initial Treatment for *Helicobacter pylori* Infection in the Dominican Republic, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 16–0729. doi:10.4269/ajtmh.16-0729

- Molina-Castro S, Garita-Cambronero J, Malespín-Bendaña W, Une C, Ramírez V. Virulence factor genotyping of *Helicobacter pylori* isolated from Costa Rican dyspeptic patients. *Microb Pathog*. 2019 Mar; 128:276-280. doi: 10.1016/j.micpath.2019.01.018. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30654009.
- Muzaheed. (2020). *Helicobacter pylori* Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors. *The Scientific World Journal*, 2020, 1–10. doi:10.1155/2020/3018326
- Nejati, S., Karkhah, A., Darvish, H., Validi, M., Ebrahimpour, S., & Nouri, H. R. (2018). Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microbial Pathogenesis*, 117, 43–48. doi:10.1016/j.micpath.2018.02.016
- Palamides P, Jolaiya T, Idowu A, Loell E, Onyekwere C, Ugiagbe R, Agbo I, Lesi O, Ndububa D, Adekanle O, Carranza M, Ally R, Njom H, Adeleye IA, Harrison U, Clarke A, Fischer W, Smith S, Haas R. *Helicobacter pylori* patient isolates from South Africa and Nigeria differ in virulence factor pathogenicity profile and associated gastric disease outcome. *Sci Rep*. 2020 Jul 10; 10 (1):11409. doi: 10.1038/s41598-020-66128-0. PMID: 32651394; PMCID: PMC7351988.
- Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., Forman, D., & de Martel, C. (2014). Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *International Journal of Cancer*, 136(2), 487–490. doi:10.1002/ijc.28999
- Pormohammad A, Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Nasiri MJ, Dabiri H, Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018 May; 118:214-219. doi: 10.1016/j.micpath.2018.03.004. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29510208.
- Saeidi Y, Pournajaf A, Gholami M, Hasannejad-Bibalan M, Yaghoubi S, Khodabandeh M, Emadi B, Ferdosi-Shahandashti E, Rajabnia R. Determination of *Helicobacter pylori* virulence-associated genes in duodenal ulcer and gastric biopsies. *Med J Islam Repub Iran*. 2017 Dec 17; 31:95. PMID: 29951396; PMCID: PMC6014795.
- Saranathan, R., Levi, M. H., Wattam, A. R., Malek, A., Asare, E., Behin, D. S., Szymczak, W. A. (2019). *Helicobacter pylori* infections in the Bronx, New York: Surveying Antibiotic

Susceptibility and Strain Lineage by Whole-genome Sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*. doi:10.1128/jcm.01591-19

Schubert JP, Tay A, Lee KHC, Leong LEX, Rayner CK, Warner MS, Roberts-Thomson IC, Costello SP, Bryant RV. Genomic analysis of *Helicobacter pylori* in Australia: Antimicrobial resistance, phylogenetic patterns, and virulence factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Sep; 39(9):1869-1875. doi: 10.1111/jgh.16636. Epub 2024 May 29. PMID: 38812101.

Sheikh AF, Yadyad MJ, Goodarzi H, Hashemi SJ, Aslani S, Assarzadegan MA, Ranjbar R. CagA and vacA allelic combination of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal disorders. *Microb Pathog*. 2018 Sep; 122:144-150. doi: 10.1016/j.micpath.2018.06.023. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29908307.

Sukri, A., Hanafiah, A., Mohamad Zin, N., & Kosai, N. R. (2020). Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis. *APMIS*, 128(2), 150–161. doi:10.1111/apm.13034

Vannarath S, Vilaichone RK, Rasachak B, Mairiang P, Yamaoka Y, Shiota S, Binh TT, Mahachai V. Virulence genes of *Helicobacter pylori* in gastritis, peptic ulcer and gastric cancer in Laos. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(20):9027-31. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.20.9027. PMID: 25374247.

Xue Z, Yang H, Su D, Song X, Deng X, Yu C, Sun C, He L, You Y, Gong Y, Fan D, Sun L, Han X, Fan R, Zhang M, Yan X, Qian J, Zhang J. Geographic distribution of the cagA, vacA, iceA, oipA and dupA genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in China. *Gut Pathog*. 2021 Jun 15; 13(1):39. doi: 10.1186/s13099-021-00434-4. PMID: 34130751; PMCID: PMC8207754.

Xue Z, Yang H, Su D, Song X, Deng X, Yu C, Sun C, He L, You Y, Gong Y, Fan D, Sun L, Han X, Fan R, Zhang M, Yan X, Qian J, Zhang J. Geographic distribution of the cagA, vacA, iceA, oipA and dupA genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in China. *Gut Pathog*. 2021 Jun 15; 13(1):39. doi: 10.1186/s13099-021-00434-4. PMID: 34130751; PMCID: PMC8207754.

Zhao P, Zhao J, Shi H, Meng F, Yang N, Dong L, Gong J. Relationship between antibiotic resistance and the *cagA* and *vacA* genotypes among *Helicobacter pylori* strain isolates from patients in Xi'an. *Braz J Microbiol.* 2023 Dec; 54(4):2773-2780. doi: 10.1007/s42770-023-01133-9. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37779175; PMCID: PMC10689652.

Anexos

Anexo A. Calidad de la información

Cod	Estudio	Diseño de estudio defendible	Diseño del estudio	Correcta recopilación de datos	Vínculos entre las partes	Información clara y coherente	Ética	Investigación bien documentada	Total	Desviación estándar
1	Plummer, M., et. al. (2014)	5	4	4	5	5	5	5	33	1,7
2	Muzaheed. (2020)	4	3	4	5	5	4	5	30	1,6
3	Sukri, A, et. al. (2020)	5	5	4	5	5	5	5	34	1,6
4	Nejati, S., et. al. (2018)	4	5	3	5	4	5	5	31	1,6
5	Vannarath S, et. al. (2014)	4	4	5	3	5	5	5	31	1,7
6	Da Costa, D. M. (2015)	4	4	5	4	4	4	5	30	1,7
7	Lee DH. (2021)	5	5	5	5	5	5	5	35	1,7
8	Bartpho, T. S., et. al. (2020)	5	4	5	4	5	4	4	31	1,6
9	Bustos-Fraga S. (2023)	5		5	5	5	5	5	30	1,6
10	Chang, W.-L. (2018)	5	5	4	5	5	4	5	33	1,6
11	González R. (2024)	4	5	5	4	5	4	4	31	1,6
12	Alvarez-Aldana A. (2024)	5	5	5	5	5	5	5	35	1,6
13	Schubert JP, et. al. (2024)	5	4	5	4	4	3	5	30	1,6
14	Karbalaei M. (2022)	4	4	4	4	5	4	5	30	1,5

Danilo Hernán Tuqueres Quezada

15	Bachir M, et. al. (2018)	5	5	4	5	5	4	4	32	1,5
16	Alarcón J, et. al. (2016)	5	5	4	4	5	5	5	33	1,6
17	Atrisco J, et. al. (2018)	5	4	4	5	5	5	5	33	1,6
18	Zhao P, et. al. (2023)	5	5	5	4	4	5	4	32	1,6
19	Mannion A, et. al. (2021)	4	5	5	3	4	5	5	31	1,7
20	Saranathan, R., et. al. (2019)	4	5	4	5	5	5	5	33	1,7
21	Xue Z, et. al. (2021)	5	5	4	3	3	4	5	29	1,7
22	Malfertheiner P, et. al. (2023)	5	3	5	4	3	5	5	30	1,6
23	Miftahussurur, M., et. al. (2017)	5	4	5	5	4	5	5	33	1,6
24	Khien VV, et. al. (2019)	5	5	5	5	5	5	5	35	1,6
25	Gholamhosseinzadeh E, et. al. (2023)	4	5	5	4	5	4	5	32	1,5
26	Idowu A, et. al. (2019)	5	5	4	4	5	5	5	33	1,5
27	Molina S, et. al. (2019)	5	4	4	5	5	5	5	33	1,6
28	Saeidi Y, et. al. (2017)	5	4	5	5	4	4	5	32	1,6
29	Ansari S. & Yamaoka Y. (2019)	5	5	4	5	5	5	5	34	1,8
30	Xu C, et. al. (2020)	5	5	4	3	5	3	4	29	1,7
31	Palamides P, et. al. (2020)	5	3	5	4	3	5	5	30	1,4
32	Sheikh AF, et. al. (2018)	5	5	4	5	3	4	5	31	1,1

33	Pormohammad A, et. al. (2018)	5	4	4	5	5	5	4	32	0,9
34	Crowe, S. E. (2019)	5	4	5	4	5	5	5	33	1,0

Anexo B. Ecuaciones de búsqueda por base científica

Operador Booleano	Scopus	Science Direct	PubMed	ProQuest	Web of Science	Google Scholar	Estudios
"helicobacter pylori"	4	6	5	4	4	4	27
"helicobacter pylori AND treatment"	5	4	4	6	4	5	28
"helicobacter pylori AND treatment AND virulence"	6	6	5	4	4	4	29
"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND VacA"	7	7	5	5	6	5	35
"helicobacter pylori AND treatment AND virulence AND CagA"	6	7	5	4	7	7	36
Total							155

