

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CARRERA DE MEDICINA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**HELICOBACTER PYLORI EN ADULTOS
CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
RELACIONADO CON RIESGO DE
ATEROSCLEROSIS. REVISIÓN
SISTEMÁTICA 2015-2025.**

IVONNE REGINA MATAMOROS CASTILLO

2025

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	2
ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	6
DEDICATORIA	7
AGRADECIMIENTO.....	8
RESUMEN	9
ABSTRACT	10
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	11
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
1.1.1 Antecedentes del problema.....	12
1.1.2 Delimitación del problema.....	16
1.1.3 Justificación	16
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	18
1.3.1 Objetivo general.....	18
1.3.2 Objetivos específicos	18
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	18

1.4.1 Alcances de la investigación.....	18
1.4.2 Limitaciones de la investigación.....	19
.....	20
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	20
2.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV)	21
2.1.1 Factores de riesgo.....	22
2.2 HELICOBACTER PYLORI	41
2.2.1 Características microbiológicas.....	41
2.2.2 Mecanismo de infección y transmisión	42
2.2.3 Respuestas inmunitarias a H. pylori.....	45
2.2.4 Colonización de la mucosa gástrica	48
2.2.5 Enfermedades asociadas.....	50
2.3 RELACIÓN ENTRE HELICOBACTER PYLORI Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	56
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	59
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN.....	60
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN	60
3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	60
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	62
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	65

3.6	PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	66
3.7	ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	67
3.8	ANÁLISIS DE DATOS	67
CAPITULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....		70
4.1	Características principales de los estudios	71
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....		79
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		88
6.1	CONCLUSIONES.....	89
6.2	RECOMENDACIONES.....	90
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		91
GLOSARIO Y ABREVIATURAS.....		100
ANEXOS.....		103

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión	62
Tabla 2. Descriptores en salud	63
Tabla 3. Relación entre conceptos	64
Tabla 4. Pregunta PICO	66
Tabla 5. Análisis de datos	68
Tabla 6. Características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática (2015-2025)	72
Tabla 7. Metodología de los estudios incluidos en la revisión sistemática (2015-2025)	75
Tabla 8. Resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática (2015-2025)	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Asociación entre obesidad y factores de riesgo para ECV	24
Figura 2. Efecto del flujo en bifurcaciones arteriales	29
Figura 3. Formación de placa de ateroma	36
Figura 4. Algoritmo de búsqueda	65
Figura 5. Flujograma PRISMA	67

DEDICATORIA

A mis padres, porque este logro también es suyo, por todo el amor y apoyo que me han brindado, por darme fuerzas siempre que lo necesité y por estar a mi lado en todo momento.

A mi abuelo, que fue el mejor hombre que conocí y aunque no está aquí para verme culminar esta carrera, sé que desde el cielo me mira y me protege siempre.

AGRADECIMIENTO

A Dios y la Virgen María guiarme, ayudarme e interceder para permitirme llegar hasta este momento

A mis padres, por todo su amor y su apoyo en todos los momentos de mi vida.

RESUMEN

Introducción: la *Helicobacter pylori* es una bacteria de alta prevalencia mundial, que se ha relacionado con patologías gastrointestinales y, recientemente, con enfermedades cardiovasculares. Se sugiere que, su acción inflamatoria crónica contribuye al desarrollo de aterosclerosis, que es una de las principales causas de morbimortalidad global. Sin embargo, la evidencia de esta asociación sigue siendo contradictoria. **Objetivo general:** describir la relación de *H. pylori* en adultos con enfermedad cardiovascular relacionado con riesgo de aterosclerosis en Canadá, China, Corea de Sur, Hungría, Irán, Japón, Países Bajos y Portugal según la literatura indexada publicada de enero de 2015 a abril de 2025. **Metodología:** se realiza una revisión sistemática, mediante un enfoque cualitativo. Se incluyen artículos científicos, estudios de cohorte, metaálisis y estudios clínicos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión planteados, en el período de 2015 a 2025 a nivel internacional. En total se encuentran 8,014 artículos, de los cuales solo 11 cumplen con los criterios para ser incluidos. **Resultados y discusión:** las investigaciones reportaron prevalencias de infección por *H. pylori* entre 42,8% y 70%. Se evidencia una asociación positiva con aterosclerosis, evaluada por aumento de grosor íntima-media carotídeo, placas ateromatosas y eventos cardiovasculares. Algunos estudios indican mayor asociación en menores de 60 años o con factores de riesgo adicionales y un número reducido no encontró una relación significativa. **Conclusión:** la evidencia sugiere que la bacteria puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis por mecanismos inflamatorios crónicos. Sin embargo, la heterogeneidad metodológica limita la generalización, por lo que se requieren estudios longitudinales amplios para confirmar esta relación y sus implicaciones en la prevención cardiovascular. **Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo, revisión sistemática.

ABSTRACT

Introduction: *Helicobacter pylori* is a highly prevalent bacteria worldwide that has been linked to gastrointestinal pathologies and, recently, to cardiovascular diseases. It is suggested that its chronic inflammatory action contributes to the development of atherosclerosis, which is one of the main causes of global morbidity and mortality. However, the evidence for this association remains contradictory. **General objective:** describe the relationship of *H. pylori* in adults with cardiovascular disease related to the risk of atherosclerosis in Canada, China, South Korea, Hungary, Iran, Japan, the Netherlands, and Portugal based on indexed literature published from January 2015 to April 2025. **Methodology:** a systematic review is conducted using a qualitative approach. Scientific articles, cohort studies, meta-analyses, and clinical studies that meet the inclusion and exclusion criteria are included internationally from 2015 to 2025. A total of 8,014 articles were found, of which only 11 meet the criteria for inclusion. **Results and discussion:** the studies have reported prevalences of *H. pylori* infection ranging from 42.8% to 70%. A positive association with atherosclerosis is evident, as assessed by increased carotid intima-media thickness, atheromatous plaques, and cardiovascular events. Some studies indicate a greater association in patients younger than 60 years or with additional risk factors, and a small number did not find a significant relationship. **Conclusion:** the evidence suggests that the bacteria may contribute to the development of atherosclerosis through chronic inflammatory mechanisms. However, methodological heterogeneity limits generalization, so large longitudinal studies are required to confirm this relationship and its implications for cardiovascular prevention. **Keywords:** *Helicobacter pylori*, atherosclerosis, cardiovascular disease, risk factors, systematic review.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1 Antecedentes del problema

Antecedentes internacionales.

En Estados Unidos el estudio “A meta-analysis of the Association between *Helicobacter pylori* infección and Risk Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies” busca identificar la asociación entre infección por *H. pylori* y enfermedad coronaria utilizando estudios de cohorte publicados de 1992 a 2014, el cual concluye que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, especialmente en la vida temprana de paciente, pero esto es enmascarado por otros factores de riesgo coronarios. (Sun, et al, 2015, p1).

Así mismo, K. Y. Hooi, et al investigan “Prevalencia mundial de la *Helicobacter pylori*: revisión sistemática y metanálisis” en China, Singapur, Estados Unidos y Canadá, cuyo objetivo es evaluar los cambios en la prevalencia mundial de la infección por *H. pylori*. Se realiza una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE y EMBASE de estudios sobre la prevalencia de la infección por *H pylori* publicados hasta el 1 de enero de 2016, de los cuales se ve que África tiene la prevalencia agrupada más alta de infección por *H pylori* (70,1 %), mientras que Oceanía tuvo la prevalencia más baja (24,4 %). Entre los países individuales, la prevalencia de la infección por *H pylori* varía y se concluye que más de la mitad de la población mundial está infectada. (Hooi, et al, 2017; p 1-2).

Además, Wang, et al investigan “A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* infection and risk of atherosclerotic cardiovascular disease” en China, cuyo objetivo es investigar la asociación entre la infección por *H. pylori* y la enfermedad cardiovascular

aterosclerótica. Se recolectan estudios en base de datos como: EMBASE, PubMed, Web of Science, en los cual es se de muestra que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular. Wang, et al, 2020, p 1-2).

También, Li Du, et al investigan “Asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la aterosclerosis carotídea en adultos chinos” cuyo objetivo es determinar si la infección por *H. Pylori* se asocia con la aparición de aterosclerosis carotídea adultos chinos, se reclutan a 108.210 adultos y se les realiza un ultrasonido de carótida y prueba de aliento para infección por *H. pylori*. Como resultados se encuentra que 13,13% desarrollan placas carotídeas en una mediana de seguimiento de 20 meses, mientras que 14,95% desarrollan placas carotídeas en una mediana de seguimiento de 24 meses. En comparación con los participantes sin infección por *H. pylori*, los participantes con infección por la bacteria tienen más probabilidades de desarrollar placas carotídeas. (Li Du, te al, 2021 p1-3)

Así mismo, Shi, et al investigan “*Helicobacter pylori* y la progresión de aterosclerosis: una revisión sistemática y metaanálisis” en China, cuyo objetivo es comprobar que la bacteria puede promover la progresión de aterosclerosis. Se realiza incluyendo y evaluando estudios sobre infección de *H. pylori* y el grosor de la íntima-media carotídea, dilatación mediada por flujo y velocidad de la onda de pulso, que son indicador es para evaluar la progresión de aterosclerosis. Y concluye que la infección por *H. pylori* puede promover la progresión de aterosclerosis, sobretodo en personas menores de 60 años y con factores de riesgo. (Shi, et al, 2021, p 1-2).

Chen, et al investigan “Prevalence of atherosclerotic cardiovascular disease and subsequent major adverse cardiovascular events in Alberta, Canada: a real world evidence study” que busca describir la prevalencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en Alberta, Canadá en los último a 5 años, para esto se conduce un estudio observacional, retrospectivo utilizando datos de los servicios de salud entre 2011 a 2016, en el que se encuentra que la prevalencia de la aterosclerosis es de 89.9 por cada 1000 personas. (Chen, et al, 2021, p1)

En China la investigación “*Helicobacter pylori* and the risk of cardiovascular disease” pretende investigar la asociación entre la bacteria y el riesgo cardiovascular, ya que esto continúa siendo controversial. Se incluyen 41 estudios con 230,288 participantes. Luego de un seguimiento de 6.3 años la infección por *H. pylori* se asocia con un incremento moderado de riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria en comparación con aquellos son la infección. (Sun, et al, 2023, p 1-2).

Además, Xie, et al investigan “Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en China de 2014-2023: Una revisión sistemática y metaanálisis” cuyo objetivo es evaluar la incidencia de infección por *H. Pylori* en China. Se revisa información de 152 estudios, con una muestra de 763827 individuos, de los cuales 314,423 están infectados con la bacteria y se concluye que entre 2014-2023 la prevalencia de infección por *H. Pylori* disminuye a un 42.8%, sin embargo, las tasas de infección varían considerablemente entre varios grupos de población y según los métodos de detección empleados. (Xie, et al, 2024, p 1-2).

Antecedentes nacionales

Según investigaciones realizadas por el Centro de Investigación en Biotecnología (CIB) en agua de consumo humano de Costa Rica, se analiza un total de 112 muestras de agua potable de 20 cantones situados en áreas de baja y alta incidencia de cáncer gástrico del país. Se logra el cultivo exitoso y la identificación molecular de la bacteria *Helicobacter pylori* con el marcador glmM en el 39% de las muestras de áreas de alta incidencia y en el 7.5% de las muestras de áreas de baja incidencia. (Montero-Campos, 2019, p 94-103).

Por otra parte Delfino.cr informa que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en Costa Rica, y a que según reporta el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), de las 11.550 muertes registradas en en el primer semestre del 2020, 573 correspondieron a infarto agudo del miocardio y más de 1.280 a enfermedades ligadas al corazón y cerebrovasculares. (Delfino.cr, 2020)

Vargas-Jiménez, et al investigan “Tratamiento de primera línea para erradicación de *Helicobacter pylori*: todavía un a terapia eficaz” cuyo objetivo es determinar la respuesta de tratamiento de primera línea estándar para erradicación de *H. Pylori* para analizar si el esquema propuesto por guías internacionales es a un adecuado para una determinada región de Costa Rica. Se realiza una búsqueda en el servicio de gastroenterología en el Hospital San Francisco de Asis, Grecia, Alajuela de todos los pacientes con *H. Pylori* y reciben tratamiento de primera línea por 14 días entre febrero 2017 a febrero 2019 y se encuentran 369 casos en los que la terapia de primera línea es eficaz. (Vargas-Jiménez, et al, 2021, p 1-3).

El Instituto de Investigaciones en Salud (INISA-UCR) revela que la *H. pylori* está presente en un 90% de los pacientes con gastritis atrófica y del 100% de las úlceras pépticas y duodenales encontradas en población dispéptica del Hospital Calderón Guardia, además esa misma población encuentran un 93% de pacientes positivos para esa bacteria, igual que un 87% en el Hospital Max Peralta, de Cartago, y un 51% del personal analizado de la Facultad de Microbiología del INISA y otras partes de la UCR. (INISA-UCR, 2023)

Así mismo, Noticias La Garita reporta que en 70% de la población porta la *H. pylori* y a pesar de que en muchas de estos casos puede pasar desapercibido, el no tener un diagnóstico y tratamiento temprano aumenta el riesgo de complicaciones gástricas graves, como son las úlceras pépticas hasta cáncer gástrico. (Noticias La Garita, 2024)

1.1.2 Delimitación del problema

La presente investigación corresponde a un a revisión sistemática de 11 artículos científicos sobre la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el riesgo de aterosclerosis en adultos con enfermedad cardiovascular, en China, Países Bajos, Irán, Japón, Corea del Sur, Canadá, Hungría y Portugal publicados en el periodo de 2015–2025.

1.1.3 Justificación

La aterosclerosis es un problema de salud pública, debido a la alta tasa de mortalidad de las enfermedades cardiovasculares, que tienen múltiples factores de riesgo, por lo que explorar la posible contribución de *Helicobacter pylori* al desarrollo de aterosclerosis en adultos con enfermedad cardiovascular puede proporcionar información clave para elaborar mejores estrategias de prevención para la aterosclerosis. (Sanchez-Arias, et al, 2016)

Tradicionalmente cuando se habla de factores de riesgo cardiovascular, se habla de tabaquismo, obesidad, diabetes, etc; sin embargo en los últimos años se habla de factores cardiovasculares no tradicionales como las infecciones crónicas, por lo que con este estudio se busca aportar una mejor comprensión sobre el papel sobre las infecciones crónicas como riesgo cardiovascular y de confirmarse una asociación significativa entre la infección crónica por *H. pylori* y aterosclerosis, puede llevar a nuevas líneas de investigación en cardiología preventiva y en estrategia terapéutica, como la erradicación de la bacteria posible intervención en pacientes con alto riesgo cardiovascular. (Flores, et al, 2023)

A pesar de que existen estudios que sugieren una posible relación entre *H. pylori* y la aterosclerosis, los resultados aún son contradictorios y no se ha establecido una conclusión definitiva, por lo que realizar una revisión sistemática permitiría sintetizar la evidencia disponible y evaluar si la erradicación de la bacteria puede ser una estrategia útil en la reducción del riesgo cardiovascular.

De confirmarse la relación entre *Helicobacter pylori* y aterosclerosis, podría llevar a la creación de nuevas estrategias de erradicación de la bacteria y mejores medidas preventivas para reducir el riesgo cardiovascular, por ende, los resultados de esta investigación benefician a la población con enfermedades cardiovasculares.

Por lo tanto, en esta investigación se busca entender mejor los factores que contribuyen a las enfermedades cardiovasculares y la posibilidad de identificar nuevas estrategias de prevención y tratamiento. Además, la alta prevalencia de *H. pylori* y su potencial impacto en la salud cardiovascular hacen que este sea un tema relevante y de gran importancia clínica.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo la *Helicobacter pylori* en adultos con enfermedad cardiovascular se relaciona con el riesgo de aterosclerosis en China, Países Bajos, Canadá, Japón, Irán, Corea del Sur, Hungría y Portugal según la literatura publicada de enero de 2015 a abril de 2025?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Describir la relación de *Helicobacter pylori* en adultos con enfermedad cardiovascular relacionado con riesgo de aterosclerosis en China, Países Bajos, Canadá, Irán, Japón, Corea del Sur, Hungría y Portugal según la literatura indexada publicada de enero de 2015 a abril de 2025.

1.3.2 Objetivos específicos

- 1) Enlistar las principales características microbiológicas de la *Helicobacter pylori*.
- 2) Caracterizar a la población que presenta enfermedades cardiovasculares.
- 3) Identificar a la población con riesgo de desarrollar aterosclerosis.
- 4) Determinar la *H. pylori* en adultos con enfermedad cardiovascular con riesgo de aterosclerosis

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

En la realización de esta revisión se logra confirmar la relación entre la infección crónica por *Helicobacter pylori* y la aterosclerosis.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

Al buscar información en diversas plataformas científicas se encuentran que muchas investigaciones eran privadas o no se logra a encontrar con texto completo

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV)

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se define como un conjunto de enfermedades y condiciones que usualmente se manifiestan como infartos cardíacos y accidentes cerebrovasculares (ACV). Era considerada una enfermedad del mundo occidental, pero la evidencia reciente demuestra que las poblaciones de países en vías de desarrollo y de tercer mundo también la padecen. En 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la enfermedad cardiovascular fue responsable de más de 17.7 millones de muertes, representando aproximadamente el 31% de todas las muertes globales. (Johnson, et al, 2017)

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos que afectan el corazón y los vasos sanguíneos, incluyendo:

- la cardiopatía coronaria: una enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco;
- las enfermedades cerebrovasculares: unas enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro;
- la arteriopatía periférica: una enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan los brazos y las piernas;
- la cardiopatía reumática: lesiones del músculo cardíaco y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática y causadas por unas bacterias denominadas estreptococos;

- las cardiopatías congénitas: defectos congénitos que afectan el desarrollo y el funcionamiento normales del corazón debidos a malformaciones de la estructura cardíaca presentes desde el nacimiento.
 - las trombosis venosas profundas y las embolias pulmonares: coágulos de sangre en las venas de las piernas, que pueden desprenderse y alojarse en el corazón y los pulmones.
- (Johnson, et al, 2017)

2.1.1 Factores de riesgo

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo y su desarrollo está influenciado por diversos factores de riesgo, los cuales pueden dividirse en tradicionales, que han sido ampliamente estudiados y establecidos en la literatura médica, y no tradicionales, que son factores emergentes o recientemente identificados como posibles contribuyentes al riesgo cardiovascular. (Flores, et al, 2023)

El conocimiento y detección de los factores de riesgo para ECV son muy importantes para identificar individuos con mayor probabilidad de desarrollar ECV, para poder implementar las estrategias de intervención para abordar el factor de riesgo y modular su efecto en el riesgo cardiovascular. (Teo, Koon L. et al, 2021)

FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

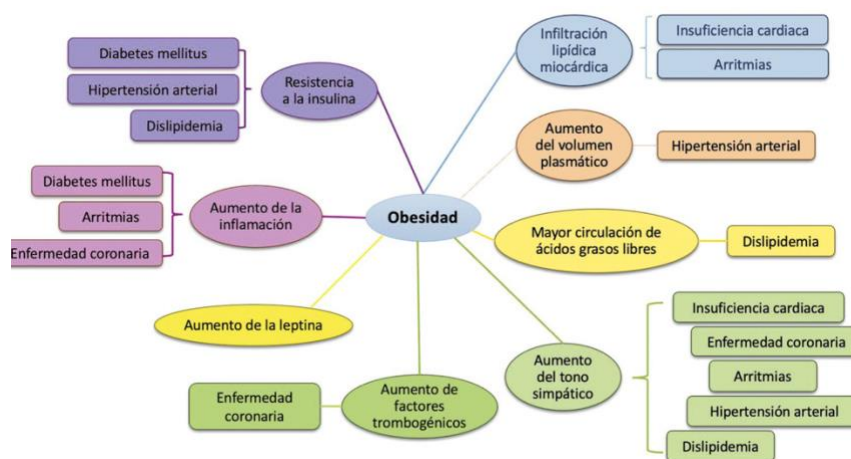
Los factores de riesgo tradicionales son aquellos con una fuerte evidencia científica sobre su papel en el desarrollo de ECV y son utilizados en la práctica clínica para evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes. (González, et al, 2015)

- **Hipertensión Arterial (HTA)** se define como la elevación de la presión en los vasos sanguíneos por encima de 140/90 mm/Hg, es uno de los factores de riesgo más importantes. Esta patología causa complicaciones, principalmente cardíacas, debido a que el corazón tiene que llevar la sangre a los órganos con mayor resistencia, teniendo que hacer un esfuerzo extra, llevando a un aumento de su tamaño, lo que se conoce como hipertrofia ventricular izquierda y posteriormente a una insuficiencia cardíaca, además favorece la formación de placas de ateroma y trombos debido a que causa rigidez y daño endotelial. (OMS, 2023) (Flores, et al, 2023)
- **Diabetes Mellitus (DM)** se caracteriza por niveles elevados de glucosa, lo cual a largo plazo lleva a un daño de los vasos sanguíneos, debido a un aumento del estrés oxidativo y producción de radicales libres produce una disfunción endotelial que favorece la inflamación y la trombosis, por lo que provoca una aceleración de aterosclerosis y riesgo elevado de enfermedad coronaria. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo de 2-4 veces mayor de padecer EVCs en comparación con la población general. (Asmat, et al, 2016)
- **Dislipidemia** se refiere a niveles anormales de lípidos en la sangre. Este es uno de los principales factores de riesgo para ECV, debido a que el exceso de lipoproteínas de baja densidad (LDL) puede acumularse en las paredes arteriales produciendo placas de ateroma, llevando a una aterosclerosis. Un estudio realizado por la Universidad de Minnesota reveló que un nivel de colesterol total de 250 mg/dL duplica el riesgo cardiovascular, mientras que si es de 300 mg/dL se cuadruplica. (Flores, et al, 2023)
- **Obesidad** La OMS define la obesidad como una acumulación excesiva de grasa, esta puede ser perjudicial para la salud, especialmente la obesidad visceral (grasa acumulada en la zona abdominal) es particularmente peligrosa, ya que está relacionada con un

mayor estado inflamatorio y disfunción metabólica. También influye en otros factores de riesgo como HTA, dislipidemia y DM. La aterosclerosis puede iniciar o acelerarse por diversos mecanismos potenciados por la obesidad, como el aumento del tono simpático, aumento de ácidos grasos libres en sangre y aumento de volumen intravascular, entre otros; como se demuestra en la figura 1. (Flores, et al, 2023)

Figura 1.

Asociación entre obesidad y factores de riesgo para ECV.



Fuente: Flores, et al, 2023

- **Tabaquismo** Se define como la adicción o dependencia al tabaco, inducida principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina, el cual puede inducir un aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y engrosamiento de las arterias. Además, tiene otros componentes como el alquitrán, benceno, arsénico, entre otros que también perjudican el corazón de muchas maneras. (AHA, 2024) (Flores, et al, 2023)

FACTORES DE RIESGO NO TRADICIONALES

Los factores de riesgo no tradicionales son aquellos que han sido identificados en estudios recientes como potenciales contribuyentes a la enfermedad cardiovascular, pero aún se requiere más evidencia para incluirlos en las guías clínicas de prevención cardiovascular.

- **Inflamación Crónica y Marcadores Inflamatorios.** Múltiples estudios han descrito diversos biomarcadores inflamatorios, entre estos la **interleucina-6 (IL-6)**, el **factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)** y el aumento de la **Proteína C Reactiva (PCR)** se asocia con un aumento de riesgo cardiovascular.

En el estudio CANTOS, se demuestra la eficacia de un anticuerpo monoclonal que inhibe la IL-1 β , disminuyendo los niveles de PCR ultrasensible, reduciendo en un 15% los IAM y ACV o muerte cardiovascular. (Wang, 2023) (Flores, et al, 2023)

- **Depresión.** En los últimos años diversos estudios han asociado la depresión con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, se propone que puede ser debido a la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, lo que provoca: aumento de la PA, resistencia a la insulina e inflamación crónica y disfunción endotelial. (Krittanawong, et al, 2023) (Kato, 2023)
- **Trastornos del Sueño.** El insomnio y la apnea obstructiva del sueño han sido identificados como factores que aumentan el riesgo de hipertensión, resistencia a la insulina y enfermedad coronaria. La apnea del sueño representada por la respiración de Cheyne-Stokes es observada frecuentemente en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) y su severidad se encuentra asociada con la morbi-mortalidad en pacientes con IC. (Kato, 2023)

- **Contaminación Ambiental.** La exposición prolongada a contaminantes del aire, como partículas finas, se ha asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares debido al aumento del estrés oxidativo y la inflamación. (Wang, 2023)
- **Infecciones Crónicas y Disbiosis Intestinal.** Algunas infecciones crónicas, como la producida por *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* y los virus herpes, han sido implicadas en el desarrollo de aterosclerosis debido a su impacto en la inflamación sistémica. (Wang, et al. 2023)

2.1.2 Fisiopatología de la aterosclerosis

La principal condición subyacente a la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis, esta es una enfermedad caracterizada por la acumulación de lípidos, elementos fibrosos y calcificación en grandes arterias. Este proceso inicia por activación endotelial, seguida de una cascada de eventos, que conllevan al estrechamiento y activación de vías inflamatorias conduciendo a la formación de una placa de ateroma. (Medline plus, 2023) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

En este proceso la aterosclerosis es la forma más frecuente de arteriosclerosis, que es un término general que incluye varios trastornos responsables del engrosamiento y la pérdida de elasticidad de las paredes arteriales, esto puede afectar a todas las arterias grandes y medianas, como las coronarias, las carótidas y cerebrales, la aorta y sus ramas y las arterias principales de los miembros. La prevalencia de la aterosclerosis está aumentando rápidamente en los países de bajos y medianos ingresos, y a medida que las personas vivan más tiempo, su incidencia aumentará. La aterosclerosis es la causa principal de muerte en todo el mundo. (Gonzalez, 2003) (Thannasoulis, 2022)

El endotelio vascular es una capa interna de los vasos sanguíneos, representando la primera barrera para moléculas, células o patógenos en el torrente sanguíneo. En grandes arterias, la pared está compuesta por una sola capa de células endoteliales, que junto con colágeno y fibras elásticas forman la íntima. Las células endoteliales están en contacto con la túnica media, que consiste de células de músculo liso vascular y tejido elástico y colágeno. Por último, rodeando esta capa, tenemos la túnica adventicia, la cual está compuesta de una matriz densa y tejido conectivo. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

El endotelio está estratégicamente localizado entre la sangre circulante y los tejidos, funcionando como un sensor y traductor de señales por la producción de sustancias biológicamente activas, por lo que todos los cambios en la sangre son percibidos por el endotelio, que luego media la transducción de señales a las otras capas de la pared vascular, estos cambios incluyen estrés mecánico por estiramiento y cambios en la concentración de factores metabólicos. (Carvajal, 2017)

Diferentes fuerzas mecánicas que actúan sobre la pared arterial modulan diversas funciones fisiológicas, como la regulación de la homeostasis, el tono vascular y la integridad vascular. Además de su papel en la homeostasis, se ha demostrado que la participación de la hemodinámica en el desarrollo de la enfermedad vascular es crucial en la patología de la aterosclerosis, afectando tanto su aparición como su progresión. (Peng, et al 2019) (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

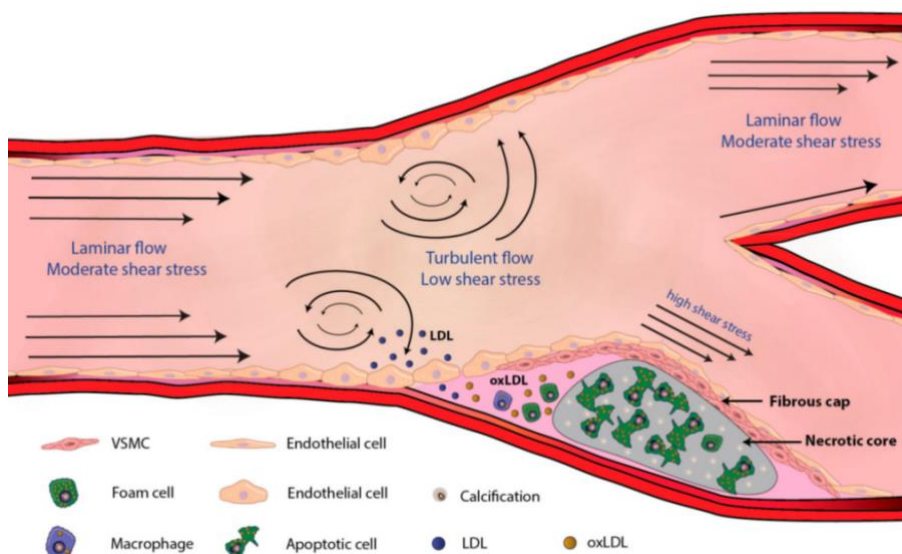
Las principales fuerzas que actúan sobre la pared arterial incluyen tanto la tensión de tracción inducida por la presión arterial como la tensión cortante de la pared (TCP), una fuerza tangencial a la pared vascular inducida por el flujo sanguíneo que desempeña un papel importante en la hemodinámica aterogénica. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Los segmentos vasculares con baja TCP o altamente oscilatorio parecen tener el mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis, debido a que los cambios pueden afectar directamente la morfología y la función del endotelio vascular y estimular la migración y proliferación de células musculares lisas y células mononucleares. Ya sea baja o inestable, la TCP cambiante es un indicador para evaluar los cambios hemodinámicos estrechamente relacionados con la aterosclerosis. (Peng, et al 2019) (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

Las lesiones ateroscleróticas se presentan principalmente en regiones caracterizadas por un TCP bajo y separación del flujo y, con mayor frecuencia, afectan a los puntos de ramificación y las bifurcaciones (figura 2). Los amplios datos correlativos que indican que la baja cizalladura o la interrupción del flujo explican la localización de las lesiones de aterosclerosis enfatizan la importancia de las ramas arteriales y las bifurcaciones al realizar un diagnóstico del desarrollo o la progresión de la lesión aterosclerótica. (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

Figura 2.

Efecto del flujo en bifurcaciones arteriales.



Fuente: Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022

La aterosclerosis inicia con una disfunción endotelial acompañada de retención de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su modificación en la íntima, las LDL modificadas, junto con otros factores aterogénicos, promueven la activación de las células endoteliales (CE), lo que lleva al reclutamiento de monocitos en la íntima. Las LDL modificadas son captadas por monocitos diferenciados y células musculares lisas vasculares (CMLV), lo que promueve la formación de células espumosas. Además, se activan diversas vías de señalización inflamatoria, lo que permite la formación de estrías grasas, que representa el primer signo de aterosclerosis y se caracteriza por una acumulación sustancial de lípidos tanto dentro de las células (macrófagos y CMLV) como en el medio extracelular. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Cuando las células endoteliales pierden su capacidad para mantener la homeostasis, las paredes vasculares se predisponen a la vasoconstricción, la infiltración lipídica, la adhesión leucocitaria, la activación plaquetaria y el estrés oxidativo, entre otros; todos estos factores inducen una respuesta inflamatoria que se considera el primer paso de la formación de la placa ateromatosa: la estría grasa. Además, la disfunción endotelial también desempeña un papel destacado en las etapas posteriores de la aterosclerosis, al participar en el desarrollo de la placa y en su ruptura en las últimas etapas de la aterosclerosis. (Peng, et al 2019) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Por otro lado, en regiones rectas de la vasculatura donde el flujo laminar genera un alto esfuerzo cortante en el endotelio, algunos genes proaterogénicos se regulan a la baja, mientras que los genes que inducen la detención del crecimiento del ciclo celular o aumentan la capacidad antioxidante se regulan al alza. De hecho, una exposición prolongada de las células endoteliales (CE) a un flujo laminar sin perturbaciones promueve la regulación al alza de las sintasas de óxido nítrico endotelial (eNOS), aumentando así su capacidad de síntesis de óxido nítrico (ON). (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

La disfunción endotelial también se explica por la disminución de ON, ya que este promueve la relajación de las fibras musculares lisas, conocida como vasodilatación dependiente del endotelio, se considera una molécula ateroprotectora, ya que contrarresta la aterogénesis y sus complicaciones, además que mantiene la homeostasis metabólica, ya que reduce el contenido de triglicéridos y la esteatosis, y aumenta la síntesis de insulina, la depuración de glucosa y la eficiencia mitocondrial. (Peng, et al 2019) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Sin embargo, en presencia de factores de riesgo cardiovascular, como la hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo o DM, la producción de ON se reduce como consecuencia del aumento del estrés oxidativo, comúnmente asociado a estas patologías. El estrés oxidativo promueve la síntesis de citocinas proaterogénicas (TNF- α e interleucinas IL-1 e IL-6), moléculas de adhesión (VCAM-I e ICAM-I) y quimiocinas (MCP-1) a través de la activación de NF-kB mediada por proteínas de choque térmico (HSP-60). (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

También recordar que la acumulación de LDL en plasma favorece la infiltración transendotelial de las LDL circulantes hacia la íntima y estas partículas atrapadas se oxidan, las LDL oxidadas son componentes inflamatorios clave que promueven el desarrollo de la placa aterosclerótica, ya que contienen lípidos oxidados y productos derivados de su degradación que contribuyen a la fisiopatología de la enfermedad. Las LDL pueden oxidarse por radicales libres presentes en el medio extracelular. Además, las LDL pueden oxidarse directamente por la actividad enzimática de las fosfolipasas y las lipoxigenasas. (Carvajal, 2015) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Seguido de esto se da una pequeña degradación de los ácidos grasos poliinsaturados, principalmente los ácidos araquidónico y linoleico, que se oxidan a hidroperóxidos. Esto último conduce a la formación de dienos conjugados y, tras una mayor oxidación, a aldehídos de cadena corta. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Dependiendo del nivel de oxidación de las LDL, las LDL oxidadas se clasifican como LDL mínimamente modificadas (mmLDL) o LDL ampliamente oxidadas (oxLDL). Las mmLDL

difieren químicamente de las LDL no modificadas, pero aún son reconocibles por el receptor de LDL (LDLR), y por lo tanto, se internalizan a través de vías reguladas. No obstante, los lípidos modificados dentro de estas partículas actúan como moléculas bioactivas que confieren otras actividades biológicas que no se muestran en las LDL no modificadas. Estos lípidos bioactivos podrían inducir una respuesta proinflamatoria en las células endoteliales y los macrófagos. (Carvajal, 2015) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

La estimulación endotelial, también conocida como activación endotelial tipo I, ocurre cuando agentes inflamatorios inducen una respuesta como un cambio en el tono microvascular, la permeabilidad o la diapédesis leucocitaria. Este fenómeno es una respuesta aguda con cambios funcionales y morfológicos a corto plazo y no requiere síntesis proteica de novo ni sobreexpresión génica. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Sin embargo, en respuesta a ciertos agentes proinflamatorios, como IL-1, TNF, endotoxinas, lipoproteínas modificadas y productos finales de glicosilación avanzada, el endotelio puede experimentar una modulación fenotípica sostenida, conocida como activación endotelial tipo II. Esta activación conduce a una respuesta inflamatoria compleja que comienza con un aumento de la producción de factor nuclear kB (NF-kB) dentro de las células endoteliales, en respuesta al estímulo mencionado. NF-kB sobreexpone la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria y mediadores protrombóticos, como el inhibidor del activador del plasminógeno o el factor tisular. (Peng, et al 2019) (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

Las CE activadas inducen el reclutamiento selectivo de monocitos hacia la íntima. Este proceso inicia con la captura y el rodamiento de monocitos sobre el endotelio, mediado principalmente por la P-selectina. Posteriormente, el rodamiento de monocitos se reduce y los monocitos permanecen firmemente adheridos al endotelio. Además, al desplazarse por el endotelio, los monocitos son activados por quimiocinas unidas a la superficie endotelial como, lo que aumenta su adhesividad. (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

Posteriormente, los monocitos transmigran hacia el espacio íntimo. Este movimiento comprende el cruce de la barrera de las CE, su membrana basal y la capa de pericitos. El proceso de migración es controlado por quimiocinas, que se han secretado previamente en respuesta a señales proinflamatorias. (Peng, et al 2019) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Finalmente, los monocitos atraviesan la membrana basal de las CE, compuesta por una red de laminina y colágeno, y la vaina de los pericitos, presente en la mayoría de las vénulas. (Peng, et al 2019) (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

Una vez en la íntima, los monocitos se diferencian en macrófagos que pueden polarizarse al fenotipo M1 (proinflamatorio) o M2 (antiinflamatorio). No obstante, los macrófagos muestran sensibilidad a los cambios en el entorno inflamatorio y, en respuesta a nuevas señales, pueden cambiar su fenotipo de proinflamatorio a antiinflamatorio. Los macrófagos M1 liberan citocinas y quimiocinas inflamatorias y producen ON y especies reactivas de oxígeno (ROS), que promueven el reclutamiento de monocitos y la propagación de la respuesta inflamatoria.

Además, los macrófagos expresan una batería de receptores que median la internalización de LDL modificadas y no modificadas. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Es importante destacar que la expresión de estos receptores no se ve disminuida por la captación de colesterol. Por lo tanto, en un contexto aterosclerótico, donde el contenido de oxLDL aumenta significativamente, las células internalizan mayores cantidades de oxLDL. Dentro de las células, las oxLDL se degradan en los lisosomas, y el colesterol contenido en las lipoproteínas es esterificado por la acil CoA: colesterol aciltransferasa (ACAT) en el retículo endoplasmático (RE).

Sin embargo, el microambiente proinflamatorio de las lesiones ateroscleróticas altera el sistema de flujo, tanto en macrófagos M1 como M2, y promueve la acumulación de células espumosas, como se ha demostrado en experimentos con macrófagos murinos, contribuyendo así al desarrollo de la placa (figura 3). (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

La captación de oxLDL por parte de los macrófagos podría considerarse un mecanismo protector, ya que eliminan elementos citotóxicos de la íntima. Sin embargo, el aumento de la migración de monocitos a la íntima y la posterior diferenciación a macrófagos conduce a un gran número de células espumosas, lo que induce el crecimiento de la lesión aterosclerótica. Por lo tanto, la acumulación de colesterol se considera un sello distintivo de las lesiones ateroscleróticas. (Carvajal, 2015) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

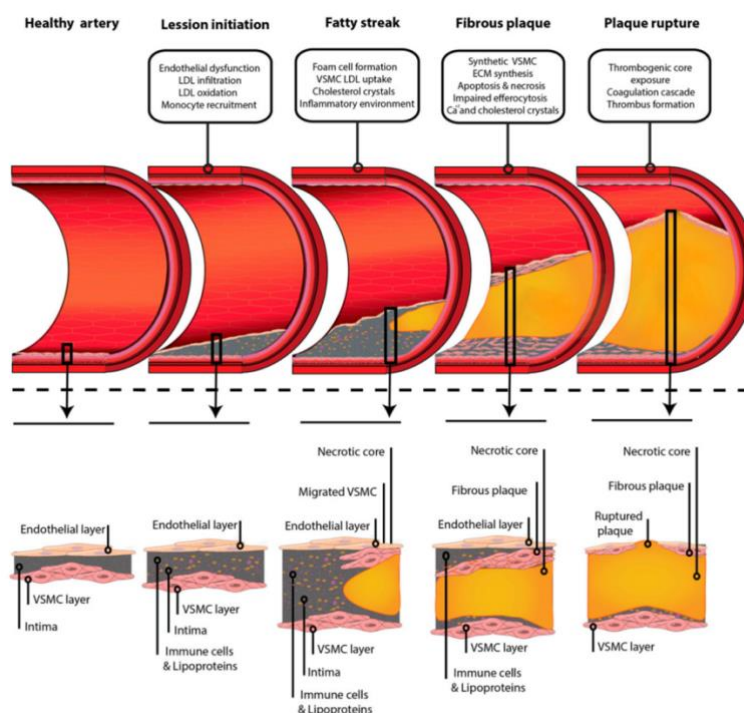
La acumulación de colesterol en el compartimento subendotelial también promueve la formación de cristales de colesterol tanto dentro como fuera de las células y contribuye al

desarrollo de placas ateroscleróticas. Este proceso se ha monitorizado tanto fuera como dentro de las células en macrófagos incubados con oxLDL. Aunque los cristales de colesterol son una característica común de las lesiones ateroscleróticas avanzadas, también están presentes en placas tempranas y pueden utilizarse como marcador del desarrollo temprano de la aterosclerosis. (Carvajal, 2015) (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

Los cristales de colesterol dentro de la placa activan vías proinflamatorias, debido a que causan desestabilización lisosomal, induciendo la liberación de contenido lisosomal, como catepsinas o especies reactivas de oxígeno. (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

Durante el desarrollo de la placa fibrosa, las placas de ateroma experimentan una transición desde la estría grasa hasta el crecimiento de la íntima, una etapa caracterizada por la presencia de una zona libre de células y rica en lípidos conocida como núcleo necrótico. Para estabilizar la placa, el núcleo necrótico se recubre de fibras, desarrollando así una capa fibrosa. El núcleo necrótico y la capa fibrosa constituyen el sello distintivo de la aterosclerosis avanzada, y es improbable que la placa de ateroma retroceda en esta etapa. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

La capa fibrosa es una barrera subendotelial entre el lumen del vaso y el núcleo necrótico aterosclerótico, compuesto por células musculares lisas vasculares CMLV que han migrado al lado luminal de la arteria y la matriz extracelular (MEC) derivada de las CMLV. La función de la capa fibrosa es servir de soporte estructural para evitar la exposición del material protrombótico del núcleo, que de otro modo desencadenaría una trombosis. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

*Figura 3.***Formación de placa de ateroma**

Fuente: Jerabi-Benslaiman, et al, 2022

En condiciones fisiológicas, las CMLV diferenciadas de la túnica media muestran un fenotipo contráctil que regula el diámetro de los vasos sanguíneos y el flujo sanguíneo. Sin embargo, en respuesta a una lesión, las CMLV cambian su fenotipo a uno sintético, en el que predominan las actividades migratorias y proliferativas. Para ello, las células vecinas activan el proceso de cicatrización mediante la producción de diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento

transformante β (TGF- β) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

En la aterosclerosis, en respuesta a los factores de crecimiento producidos por las células espumosas (CMLV o derivadas de macrófagos) o las células endoteliales (CE) de la íntima, las CMLV de la túnica media migran a la íntima. Además, la IL-1 producida por los macrófagos potencia la producción endógena de PDGF por las CMLV y, una vez en la íntima, induce autocrónicamente su proliferación. (Carvajal, 2015) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Además de la migración y la posterior proliferación, las CMLV con fenotipo sintético también aumentan la producción de componentes de la MEC, como el colágeno intersticial, la elastina y los proteoglicanos. Estas células musculares lisas vasculares (CMLV) proliferantes, junto con la producción de MEC, generan una capa fibrosa que recubre la placa aterosclerótica en desarrollo, rodeando así la lesión y previniendo su ruptura. Curiosamente, si la producción de mitógenos no cesa, las CMLV no retornan al fenotipo contráctil, lo que facilita el desarrollo de la lesión. (Peng, et al, 2019) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

El núcleo necrótico constituye el núcleo de las placas ateroscleróticas, consiste en una región hipocelular cargada de lípidos con un colágeno de soporte reducido. Durante el desarrollo de la placa aterosclerótica, el núcleo necrótico aumenta su tamaño principalmente como consecuencia de dos factores: la muerte de macrófagos y la alteración de la eferocitosis, un proceso que elimina las células apoptóticas. Ambos eventos contribuyen a un microambiente

inflamatorio, estrés oxidativo y trombogenicidad, y promueven la muerte de células vecinas, como las CMLV, lo que aumenta la vulnerabilidad de la placa. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

En las primeras etapas de la aterosclerosis, la apoptosis de los macrófagos se programa a través del sistema coordinado de caspasas, lo que conduce a la muerte celular. Sin embargo, cuando se desarrolla aterosclerosis, la apoptosis aumenta en los macrófagos y las células musculares lisas vasculares (CMLV) por aumento del estrés oxidativo. En esta etapa, la actividad fagocítica de los macrófagos no es capaz de gestionar la acumulación de células apoptóticas, que experimentan una muerte necrótica. Esta situación agrava la inflamación y aumenta la muerte de las células vecinas. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Como se mencionó anteriormente, las placas de ateroma suelen desarrollarse en zonas ramificadas, debido a la baja tensión de cizallamiento contribuye a la disfunción endotelial local y a la acumulación de placa excéntrica. Inicialmente, el estrechamiento del lumen se previene mediante la remodelación vascular externa para mantener un lumen normal y restaurar la distribución de la tensión de cizallamiento. Sin embargo, esto prolonga las condiciones locales desfavorables de bajo TCP y agrava el crecimiento de la placa excéntrica. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Una placa se considera vulnerable cuando presenta un núcleo necrótico grande, una capa fibrosa delgada y una mayor respuesta inflamatoria debido a la exposición continua al medio proaterogénico. La capa fibrosa separa el núcleo necrótico trombogénico de los factores de coagulación y las plaquetas circulantes, y su grosor se correlaciona con la vulnerabilidad de la

placa. Como resultado de la muerte de las células musculares lisas vasculares (CMLV), la producción de MEC se reduce y la presencia de metaloproteinasas de matriz (MMP) liberadas aumenta, lo que debilita la capa fibrosa. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Como se mencionó anteriormente, la inflamación contribuye al desarrollo de la placa en todas las etapas, desde su inicio hasta su ruptura. De hecho, en esta última etapa, su relevancia es notable, ya que promueve la inestabilidad de la capa fibrosa. Ciertas citocinas proinflamatorias, como el IFN- γ , podrían inhibir la producción de colágeno en las CMLV. Además, los mediadores inflamatorios que se encuentran habitualmente en el ateroma, como la IL-1 β , el TNF- α y el ligando CD40 (CD154), pueden aumentar la expresión de MMP en las CMLV, como se observó in vitro. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Esta etapa inflamatoria se observa comúnmente en la capa y los hombros de la placa en lugar de una inflamación generalizada. En conjunto, los datos muestran que, cuando prevalece la inflamación, disminuye el mantenimiento de la capa fibrosa, fuerte y rígida, lo que la hace inestable y susceptible a romperse al exponerse a fuerzas hemodinámicas, el mecanismo más común de ruptura de la placa. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Cuando la placa se fisura o se rompe, el espacio subendotelial queda expuesto a la sangre, lo que desencadena un proceso de coagulación que cubre la herida. Inicialmente, las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial y se activan, y posteriormente se reclutan y agregan más plaquetas en la región para iniciar la cicatrización de la herida. Simultáneamente, se liberan

elementos protrombóticos del núcleo lipídico, que entran en contacto con los factores de coagulación plasmáticos. (Carvajal, 2015) (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Más específicamente, el factor tisular del núcleo reacciona con el factor VII plasmático, activando la cascada de coagulación que conduce a la producción de trombina, un intermediario esencial para la formación de fibrina que, junto con las plaquetas, cubre la lesión, formando una estructura estable y bien organizada. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Esta estructura se conoce como trombo. Aunque el objetivo de este proceso es la cicatrización de heridas, la activación de la cascada bioquímica promueve la expansión de la íntima hacia la luz. En consecuencia, la lesión aterosclerótica se expande, provocando la constricción de la luz. Todo esto implica la ausencia de complicaciones clínicas. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

El desarrollo de un trombo desencadena diversas reacciones que hacen que la lesión sea más fibrosa y estable, y, por lo tanto, menos propensa a romperse. Sin embargo, debido al crecimiento de la placa, aumenta el riesgo de obstrucción vascular. En consecuencia, se reduce el flujo sanguíneo en las arterias coronarias, generando cardiopatías isquémicas, como insuficiencia cardíaca o angina de pecho. (Jerabi-Benslaiman, et al, 2022)

Además, si la obstrucción es completa o casi completa, provoca un infarto de miocardio o un ictus. El desprendimiento del trombo de la pared arterial produce un coágulo, conocido como émbolo, que circula por el sistema cardiovascular. Finalmente, el émbolo se aloja en las arterias

distales, donde obstruye el flujo sanguíneo, provocando isquemia local, disfunción orgánica o un posible infarto. (AHA, 2024)

Sin embargo, si la respuesta inflamatoria cesa a tiempo, por ejemplo, debido a un tratamiento hipolipemiente, se forma una placa estable con suficiente luz para una correcta circulación sanguínea. (Jerabi-Benslaiman ,et al, 2022)

2.2HELICOBACTER PYLORI

2.2.1 Características microbiológicas

La *Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa y microaerofílico, es decir, que requiere de un a atmósfera con 5% de oxígeno y un 5-10% de CO₂, que presenta una morfología heterogénea, ya que puede tomar forma helicoidal espiral o curva, con 2-6 flagelos; sin embargo, en cultivos envejecidos tiende a presentar forma cocoide. Se caracteriza por la producción de una ureasa que, a través de la producción de amonio, crea un microambiente con un pH superior al de la mucosa gástrica que le permite sobrevivir. (Jiménez, 2018)

Posee una amplia variación del contenido genómico y de las secuencias génicas entre cepas, e incluso dentro de las bacterias presentes en el estómago de un mismo individuo, es una característica destacada de *H. pylori* y resulta de la inusual combinación de tasas de mutación y recombinación muy altas. La bacteria presenta una alta frecuencia de mutación debido a la ausencia de una vía clásica de reparación de errores de apareamiento, en combinación con las propiedades promutagénicas de su ADN polimerasa. (Malfertheiner, et al. 2023)

La *Helicobacter pylori* es una bacteria de distribución mundial, con prevalencias que varían de acuerdo a las condiciones socioeconómicas de la población estudiada. Un estudio en seis países de Latinoamérica, incluyendo la región de Guanacaste de Costa Rica, reveló una prevalencia de 79.4% (rango 70.1-84.7%), con valores similares entre hombres y mujeres; una menor probabilidad de ser positivo en el test de urea del aliento en aquellas personas con un periodo de educación formal de más de 12 años, así como una mayor posibilidad de infección cuando se encuentran algunas condiciones de vivienda durante la infancia: piso de tierra, ausencia de tubería interna, hacinamiento de personas dentro de la casa. (Jiménez, 2018)

En Costa Rica se ha confirmado la presencia de la bacteria en el agua de consumo con una correlación entre una mayor prevalencia de la bacteria con regiones conocidas de mayor incidencia de cáncer gástrico. (Montero-Campos, 2019).

Las dos características fundamentales de la bacteria para lograr un hábitat natural en la mucosa gástrica humana, es la de ser la infección bacteriana crónica más frecuente y extendida y la de mostrar una enorme capacidad de adaptación a la acidez de la superficie gástrica, para lograr un micronicho de colonización permanente, esto se debe a que dentro de sus genes destaca el que permite la producción a gran escala de una enzima vital y que es la ureasa, que eleva el pH de 1.5 a 6 o 7 en el entorno bacteriano y situarse entre el espesor de la capa de moco y la superficie epitelial, en donde el pH es neutro. (Malfertheiner, et al. 2023)

2.2.2 Mecanismo de infección y transmisión

Las vías fecal-oral y oral-oral se consideran las vías de transmisión más probables. El agua contaminada puede ser una fuente de infección en países en desarrollo. La *Helicobacter pylori*

puede cultivarse a partir del vómito, las heces y la saliva de personas infectadas, lo que indica la posible transmisibilidad por estas vías. Sin embargo, se necesitan urgentemente estudios futuros sobre las vías de transmisión y su importancia relativa. (Malfertheiner, et al. 2023)

La *Helicobacter pylori* está altamente adaptada a la colonización de un nicho ecológico único en la capa profunda de moco gástrico. Diversos mecanismos, como la motilidad, la producción de ureasa, la adhesión y otros, son importantes en la colonización por *H. pylori*. (Jimenez, 2018)

Motilidad: La motilidad impulsada por los flagelos es esencial para la entrada de *H. pylori* en la capa mucosa y para mantener un reservorio natatorio en ella, la bacteria posee un haz unipolar de flagelos envainados rotatorios, con filamentos compuestos por dos proteínas flagelinas que evaden la activación del sistema inmunitario innato gracias a la adaptación específica de sus secuencias de aminoácidos. La dirección del movimiento está controlada por la quimiotaxis y los taxis energéticos, lo que permite la orientación de las bacterias mediante gradientes de pH y bicarbonato en el moco gástrico. (Malfertheiner, et al. 2023)

Ureasa: La bacteria produce abundantes cantidades de ureasa, esencial para la actividad de la holoenzima ureasa, que regula la actividad de la ureasa controlando la entrada de urea en las células bacterianas. La urea es esencial para la colonización, probablemente porque la enzima, al escindir la urea en amoníaco y dióxido de carbono, permite a las bacterias sobrevivir breves periodos de exposición a valores de pH muy bajos, que la *Helicobacter pylori* puede encontrar en el lumen gástrico durante la transmisión. Mediante la actividad de la ureasa, la urea proporciona una fuente de nitrógeno siempre disponible para el organismo. (Malfertheiner, et al. 2023) (Jiménez, 2018)

Adhesión. La *Helicobacter pylori* puede adherirse a las células epiteliales gástricas mediante la unión de moléculas de superficie ancladas en su membrana externa (adhesinas) a los receptores de la célula huésped. Esta adherencia permite que *H. pylori* alcance una alta colonización a pesar del desprendimiento de células epiteliales, la renovación de la capa mucosa y la fuerza física involucrada en el vaciamiento gástrico, todo lo cual actúa para reducir la colonización. La expresión de adhesinas varía ampliamente entre cepas; la contribución de cada adhesina a la adherencia entre bacterias y células y a la patogénesis continúa estudiándose. (Jiménez, 2018)

CagPAI y sus efectores translocados. El cagPAI es una región de ADN que se encuentra en algunas cepas de la bacteria y que está asociada con un mayor riesgo de cáncer gástrico y enfermedad de úlcera péptica. Tras la unión de la *Helicobacter pylori*, portador de cagPAI, a una célula huésped, el T4SS puede translocar moléculas efectoras bacterianas al citoplasma de la célula huésped, incluida la proteína CagA, también codificada por el cagPAI. (Malfertheiner, et al. 2023)

Tras la translocación, la Citotoxin Associated Gene A (CagA) sufre fosforilación de tirosina por quinasas celulares. La forma fosforilada puede interactuar con múltiples moléculas diana en la célula huésped, lo que contribuye al aumento de la motilidad celular, la reducción de las uniones estrechas celulares, la inestabilidad genómica, el daño a los nucleótidos y la activación de la vía de señalización Wnt, relevante para la formación de neoplasias locales. (Malfertheiner, et al. 2023)

La translocación de intermediarios del núcleo lipopolisacárido que contienen heptosa puede ser importante para inducir respuestas proinflamatorias tanto en células epiteliales como inmunitarias, y también puede inducir procesos mutagénicos y oncogénicos. Además, la

señalización intracelular de heptosa en macrófagos puede dificultar las propiedades presentadoras de antígenos y las subsiguientes respuestas de los linfocitos T. (Malferttheiner, et al. 2023)

Citotoxina vacuolante: Muchas cepas de *Helicobacter pylori* secretan citotoxina vacuolante A (VacA), una toxina proteica autotransportadora oligomérica que puede formar canales de membrana selectivos de aniones. Los efectos de VacA en las células incluyen la inducción de grandes vacuolas intracelulares derivadas de endosomas tardíos, la inducción de muerte celular apoptótica (tras la perturbación de la membrana mitocondrial) o necrosis, la inducción de autofagia y la inhibición de la proliferación de linfocitos T y B, así como efectos sobre otras células inmunitarias. En conjunto, estos efectos regulan negativamente la respuesta inmunitaria a la infección por *H. pylori* y promueven la tolerancia del huésped al organismo. La expresión de VacA no es esencial para la colonización, y su contribución a la enfermedad sigue siendo controvertida. (Malferttheiner, et al. 2023) (Jiménez, 2018)

2.2.3 Respuestas inmunitarias a *H. pylori*

Evasión inmunitaria innata. Las flagelinas y los lipopolisacáridos de la bacteria han evolucionado de forma sustancialmente diferente a los de otras bacterias gramnegativas y, en gran medida, no son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones humanos. El T4SS puede translocar moléculas efectoras bacterianas al citoplasma de la célula huésped, incluida la proteína CagA, también codificada por el cagPAI. Además, varias otras moléculas pueden translocarse a través del T4SS, incluyendo precursores del núcleo de lipopolisacáridos que contienen heptosa, fragmentos de peptidoglicano y ADN bacteriano. (Malferttheiner, et al. 2023)

Estas moléculas pueden interactuar con moléculas diana intracelulares y afectar profundamente la señalización intracelular y la función celular. Tras la translocación, CagA sufre fosforilación de tirosina por quinasas celulares. La forma fosforilada puede interactuar con múltiples moléculas diana en la célula huésped, lo que contribuye al aumento de la motilidad celular, la reducción de las uniones estrechas celulares, la inestabilidad genómica, el daño a los nucleótidos y la activación de la vía de señalización Wnt, relevante para la formación de neoplasias locales. (Malfertheiner, et al. 2023)

Activación inmunitaria innata. El contacto entre *Helicobacter pylori* y las células epiteliales y mieloides gástricas induce la señalización a través de múltiples vías innatas, lo que provoca cambios en la homeostasis celular y la liberación de citocinas y quimiocinas que desencadenan respuestas inflamatorias locales y sistémicas, al evadir la señalización canónica dependiente de TLR4 y TLR5, la mayor parte de la señalización inflamatoria depende de la actividad de un cagPAI intacto. Los componentes bacterianos transportados a las células epiteliales a través de T4SS interactúan con múltiples receptores intracelulares. (Malfertheiner, et al. 2023)

Muchas de las vías afectadas convergen en la activación del factor nuclear (NF)- κ B, lo que conduce a un aumento de la expresión y liberación de IL-8 y otras quimiocinas y citocinas. La IL-8 es un potente atrayente de neutrófilos, que penetran en la mucosa gástrica y constituyen el elemento definitorio del componente de células activas de la gastritis crónica-activa, el sello histológico distintivo de la presencia de *H. pylori* en el estómago. (Malfertheiner, et al. 2023)

Los monocitos, macrófagos y células dendríticas también son atraídos por la mucosa colonizada por *Helicobacter pylori*, y la activación de los monocitos y macrófagos fagocíticos parece depender en gran medida del suministro de intermediarios del núcleo de lipopolisacáridos que

contienen heptosa a través del T4SS y la señalización resultante al eje ALPK1-TIFA. Las células dendríticas pueden reprogramarse por contacto con la bacteria, por ejemplo, para producir IL-18, que impulsa la conversión de linfocitos T en linfocitos T reguladores (Treg), suprimiendo la activación inmunitaria. (Malfertheiner, et al. 2023)

Respuesta inmunitaria adaptativa. La infección por *H. pylori* invariablemente provoca una respuesta inmunitaria adaptativa humoral y celular combinada que, por lo general, es incapaz de erradicar la bacteria. La colonización conduce a la formación de anticuerpos contra numerosos antígenos de *H. pylori* que tienen poco efecto sobre el número de bacterias. En concordancia con esta aparente falta de participación de los anticuerpos en la protección contra la bacteria, los ratones que carecen de producción de anticuerpos pueden ser inmunizados con éxito contra *H. pylori*. (Malfertheiner, et al. 2023)

La *Helicobacter pylori* también induce el reclutamiento de linfocitos T en la mucosa gástrica humana, incluyendo los linfocitos T cooperadores 1 (TH1), TH17 y Treg, la vacunación experimental en modelos murinos sugiere que tanto los linfocitos TH1 como los TH17 pueden ser importantes en la mediación de la protección contra la infección por *H. pylori*. Además, en modelos murinos, un efecto protector de la infección muy temprana (neonatal) por la bacteria contra el asma fue mediado por la acumulación de células Treg en los pulmones, lo que concuerda con la hipótesis de que la *H. pylori* puede inhibir las respuestas alérgicas sistémicas mediante el reclutamiento de células Treg inmunosupresoras en la mucosa gástrica y, potencialmente, en otras partes del cuerpo como el pulmón. (Malfertheiner, et al. 2023)

2.2.4 Colonización de la mucosa gástrica

La colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter Pylori* induce una respuesta proinflamatoria de las células epiteliales gástricas, que recluta diversas células inmunitarias a la submucosa. La afección resultante es una gastritis crónica-activa, que en la mayoría de los pacientes es predominantemente asintomática durante décadas de colonización. La gravedad de la inflamación varía considerablemente entre individuos, dependiendo de factores bacterianos, del huésped y ambientales. (Jiménez, 2018) (Malfertheiner, et al. 2023)

El determinante más importante de la actividad proinflamatoria de una cepa de *H. pylori* es la posesión de un cagPAI funcional. La expresión de factores adicionales de interacción con el huésped, como una cartera de adhesinas que se adapta a la composición variable del receptor del huésped y promueve una fuerte unión a las células epiteliales y, por lo tanto, promueve la comunicación cruzada entre la bacteria y la célula huésped, contribuye a la respuesta que una cepa provoca en un huésped individual. (Malfertheiner, et al. 2023)

La señalización tolerogénica contribuye a la acumulación y proliferación inusuales de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica. Se cree que la inflamación prolongada en la mucosa gástrica es una importante fuerza impulsora que conduce a la atrofia gástrica y, en última instancia, al cáncer gástrico, como se describe en la cascada de Correa. La cascada de Correa describe un proceso multifactorial en múltiples etapas que comienza con gastritis superficial, progresa a gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia, y culmina en adenocarcinoma gástrico. (Malfertheiner, et al. 2023)

Un concepto emergente clave es que la inflamación crónica, la atrofia gástrica y la consiguiente aclorhidria conducen a un microbioma gástrico aberrante y disbiótico que impulsa el proceso

hacia la neoplasia gástrica. La evidencia acumulada sugiere que, tras la erradicación de *H. pylori*, los nuevos componentes emergentes de la microbiota gástrica podrían estar involucrados en la transformación oncogénica de las células epiteliales gástricas. En otros individuos, se puede desarrollar úlcera péptica o el raro linfoma MALT asociado a *H. pylori*. (Malfertheiner, et al. 2023)

Las razones por las que la mayoría de las personas permanecen aparentemente asintomáticas durante toda su vida, mientras que otras presentan secuelas clínicas de diversa gravedad, aún no se han dilucidado por completo. No se han identificado marcadores predictivos bacterianos tempranos, clínicamente útiles, que puedan fundamentar la decisión de prescribir un tratamiento de erradicación.

Actualmente, está bien establecido que el pronóstico clínico de la infección por *Helicobacter pylori* depende en gran medida de la distribución y la gravedad de la gastritis inducida por *H. pylori*, por lo que, las úlceras pépticas son más probables en personas con un patrón de gastritis de predominio antral, caracterizado por una alta secreción ácida y una relativa conservación del cuerpo gástrico con su elevada masa de células parietales. Las células parietales secretan ácido gástrico y los pacientes con úlceras pépticas tienen una mayor masa de células parietales que las personas sanas sin úlceras. Por el contrario, el cáncer gástrico se desarrolla en el contexto de una gastritis predominantemente gástrica, atrofia gástrica y una profunda pérdida de la capacidad secretora de ácido que precede al cáncer por décadas. (Malfertheiner, et al. 2023)

El entorno crónicamente inflamado y aclorhídrico se ve exacerbado por una microbiota gástrica proinflamatoria y genotóxica, que impulsa el proceso neoplásico incluso después de la desaparición de la infección por *H. pylori*. De hecho, estudios experimentales sugieren que el

trasplante de la microbiota gástrica de humanos con metaplasia intestinal o cáncer gástrico a ratones libres de gérmenes conduce al desarrollo de cambios gástricos precancerosos. (Malfertheiner, et al. 2023)

2.2.5 Enfermedades asociadas

Se ha demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* está relacionado con diversas patologías:

Gastrointestinales:

- **Úlcera péptica.** La prevalencia a lo largo de la vida de la úlcera péptica en personas con infección por *H. pylori* se estima en torno al 10 %. La tendencia epidemiológica indica un papel cada vez mayor de los AINE, incluido el ácido acetilsalicílico, que aumentan de forma independiente el riesgo de úlcera gastroduodenal y hemorragia ulcerosa. Cabe destacar que el riesgo de desarrollar una enfermedad ulcerosa péptica (EPU) al usar estos medicamentos aumenta aún más en presencia de infección por *H. pylori*. (Malfertheiner, et al. 2023)

A pesar de este cambio en las tendencias de EPU a nivel mundial, la *H. pylori* sigue siendo la causa más prevalente de EPU. Se estima que alrededor de 3.000.000 de diagnósticos de úlcera péptica por año se relacionan con infecciones por *H. pylori*, y aproximadamente el 90 % de los pacientes con úlceras duodenales y entre el 70 % y el 90 % de los pacientes con úlceras gástricas presentan infección por *H. pylori*, con variaciones según las zonas geográficas. (Malfertheiner, et al. 2023)

Actualmente se conoce que más del 90 % de los pacientes con úlcera duodenal y de 50 % a 80 % de los pacientes con úlcera gástrica están infectados con el *H pylori*; pero lo que siempre ha sido un enigma es el de que sólo el 10 % de todos los infectados, pueden desarrollar úlceras pépticas por lo que se acepta, el que deban existir otros factores etiopatogénicos necesarios para que se presente la complicación ulcerosa, como infección por cepas bacterianas más virulentas, la susceptibilidad o resistencia del huésped, una susceptibilidad genética y por supuesto factores ambientales. (Martínez, 2017).

- **Cáncer gástrico.** Alrededor del 90% de los casos de cáncer gástrico pueden atribuirse a la infección por *H. pylori*. La incidencia y la mortalidad por cáncer gástrico difieren significativamente entre regiones, con las tasas más altas en Asia y Europa del Este. El riesgo de cáncer gástrico a lo largo de la vida es del 1 al 5% en personas con infección por *H. pylori*, dependiendo de la etnia y los factores ambientales. Algunas poblaciones tienen un mayor riesgo de cáncer gástrico tras la infección por *H. pylori*, probablemente debido a factores genéticos, la situación de la vivienda y los hábitos alimentarios. (Malfertheiner, et al. 2023)
- **Linfoma MALT.** Se reconoce la asociación de infección por *H pylori* con el linfoma gástrico asociado a mucosas (MALT por sus siglas en ingles), representando el 10% de todos los linfomas, y el 3% de todas las neoplasias gástricas. Estos tipos de linfomas gástricos son consecuencia de un estímulo autoinmune antigénico crónico, como es el caso del *H pylori*, y se originan de linfocitos B y son calificados como de bajo y alto grado, de acuerdo a su extensión y morfología, localizándose casi siempre en la región del antro. (Martínez. 2017)

Extra gástricas:

La *Helicobacter pylori* ha vivido en la mucosa gástrica humana por miles de años, por su capacidad de neutralizar el ácido gástrico, de propiciar una respuesta inmune local y sistémica del hospedero, cuya capacidad de eliminarlo, se ha mostrado limitada, propiciando una infección persistente, y ser causa de enfermedades gástricas, pero también se identifican otras enfermedades extradigestivas en pacientes infectados. (Martínez, 2017)

- **Anemia ferropénica inexplicable, la deficiencia de vitamina B12** y algunos casos de púrpura trombocitopénica idiopática pueden estar relacionados con la infección por *H. pylori*. Se ha sugerido la autoinmunidad inducida por mimetismo de antígenos relacionada con *H. pylori* en la púrpura trombocitopénica idiopática. (Malfertheiner, et al. 2023)
- **Enfermedades hepáticas:** Estudios han relacionado la infección por la bacteria a **enfermedades hepáticas**, por ejemplo, un estudio revela la presencia de ADN del *H. pylori* en 45% de la muestra hepáticas de pacientes con Carcinoma Hepatocelular (CHC), además se observa la similitud entre tres muestras de biopsias gástricas de pacientes con CHC que dieron positivo en el cultivo hepático, lo que sugiere que la colonización gástrica con cepas de *H. pylori* podría estar asociada con la inducción de CHC. (Rabelo-Gonçalves, et al. 2015)

Otros estudios también describen una asociación entre la *H. pylori* y el *virus de hepatitis B (VHB)* o *virus de hepatitis C (VHC)* en el desarrollo de CHC. De hecho, la prevalencia de anticuerpos anti-*H. Pylori* en pacientes infectados con VHB es significativamente mayor que en paciente S son la infección viral

Páncreas: un estudio en 2007 revela una importante frecuencia de pacientes con pancreatitis aguda que también presentan afectación de la mucosa gastrointestinal, para esto se proponen dos mecanismos importantes, como son la hipergastrinemia y la acidificación duodenal junto con la translocación del microorganismo o sus toxinas al páncreas, como mecanismos importantes por los cuales la infección por *H. pylori* podría tener un efecto en la progresión de la pancreatitis aguda. (Rabelo-Gonçalves, et al. 2015)

También se propone un rol de la bacteria en la pancreatitis crónica, para esto se sugieren diferentes hipótesis, como las funciones de esta infección y la evolución de la CP: la influencia de la infección por este microorganismo en la patogénesis y la evolución de las formas idiopáticas de CP, la influencia de esta infección en la secreción pancreática exocrina en individuos con CP, y la posibilidad de que la CP influya en la fisiología gastrointestinal y, en consecuencia, en la colonización por patógenos. (Rabelo-Gonçalves, et al. 2015)

Así mismo, se reporta una alta prevalencia del desarrollo de Diabetes tipo 1 o tipo 2 en individuos positivos para *H. pylori*. Diversos estudios encuentran una alta prevalencia de infección por este microorganismo en individuos con DM, particularmente en el tipo 2 y concluyen que los individuos seropositivos para *H. pylori* tienen 2,7 veces más riesgo de desarrollar DM que los pacientes seronegativos. Sin embargo, esta asociación sigue siendo controvertida. (Rabelo-Gonçalves, et al. 2015)

Además, un estudio en China concluye que la infección por *H. pylori* podría ser un predictor independiente de hiperglucemia y sensibilidad reducida a la insulina, lo cual es importante para la alta prevalencia de DM tipo 2 en la población de este país. También se ha propuesto que el síndrome metabólico, uno de los problemas de salud globales más prevalentes que predispone a la DM tipo 2 está asociado a la infección por *H. pylori*. y la erradicación de la infección parece prevenir los efectos metabólicos negativos en la patogénesis de la DM. (Rabelo-Gonçalves, et al. 2015)

- **La enfermedad de Parkinson (EP):** es una enfermedad degenerativa progresiva idiopática de las células de la sustancia negra que causa la pérdida de neuronas dopaminérgicas. El resultado de los procesos degenerativos es la acumulación de inclusiones citoplasmáticas neuronales, es decir, cuerpos de Lewy, compuestos de alfa-sinucleína agregada. En 1996, un estudio mostró que los pacientes con EP tenían un riesgo tres veces mayor de ser seropositivos para *H. pylori*. En 2017, un metaanálisis mostró que la infección por *H. pylori* tuvo un efecto adverso en el desarrollo de la enfermedad. (Baj, et al, 2021)

Otra investigación sugiere que la infección por *H. pylori* causa mucositis crónica, que a su vez genera un aumento duradero de la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-8, dañando la Barrera Hematoencefálica (BHE). Estos procesos destruyen las neuronas cerebrales, incluidas las neuronas liberadoras de dopamina. (Baj, et al, 2021)

Un vínculo estratégico importante entre la EP y la infección por *H. pylori* es el receptor tipo Toll TLR2. La inflamación en las células cerebrales se asocia con la regulación de TLR2, que también es importante para la función de la barrera intestinal. (Baj, et al, 2021)

Se observa que el tratamiento de pacientes con diagnóstico de EP puede ser menos eficaz debido a la infección por *H. pylori*, esto puede ser por cambios inflamatorios en el duodeno que dañan la mucosa, lo que dificulta la absorción de L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-dopa). Una mala absorción del fármaco base de la terapia para la EP dificulta la evolución del tratamiento. Por ello, los pacientes con *H. pylori* positivo suelen requerir dosis más altas de fármacos y muestran una mejor respuesta al tratamiento tras la erradicación de *H. pylori*, lo que mejora su respuesta a la terapia con L-dopa. (Baj, et al, 2021)

- **La enfermedad de Alzheimer (EA):** es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de neuronas en la corteza cerebral y las regiones subcorticales. Es la causa más común de demencia que conduce a la muerte. Numerosos estudios destacan la relación entre la patogénesis y el desarrollo de la EA y la infección por *Helicobacter pylori*. (Baj, et al, 2021)

Los autores destacan el aumento significativo del riesgo de desarrollar EA en personas infectadas por *H. pylori*, afirmando que la eliminación de la infección puede aliviar los síntomas de la EA. Estudios describen un riesgo 1,6 veces mayor de desarrollar la enfermedad en pacientes con resultados positivos para la presencia de esta bacteria en su organismo. Sin embargo, cabe señalar que la asociación entre *H. pylori* y EA aún requiere

más investigación, ya que algunos informes cuestionan la existencia de una relación estadísticamente significativa entre *H. pylori* y EA. (Baj, et al, 2021)

Se observan niveles significativamente más altos de anticuerpos específicos anti-H. Se detectaron anticuerpos IgG contra *H. pylori* tanto en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como en el suero en pacientes con EA, en comparación con los controles. Cabe destacar que, en el grupo de pacientes con anticuerpos, se observa una evolución más grave de la enfermedad. (Baj, et al, 2021)

Otros autores afirman una mayor incidencia del polimorfismo de la apolipoproteína E 4 (ApoE4), que constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EA. También se consideran otras asociaciones patogénicas de la EA con la infección por *H. pylori*, como una posible activación de la agregación plaquetaria, el estrés oxidativo y la reacción cruzada entre los antígenos de *H. pylori* y el endotelio. (Baj, et al, 2021)

2.3 RELACIÓN ENTRE HELICOBACTER PYLORI Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

Diversos estudios han sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* podría contribuir a la aterosclerosis y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, si bien es cierto los resultados no son del todo concluyentes, se proponen hipótesis sobre la posible causa.

La exposición repetida a la infección por *H. pylori* provoca una falla del proceso inflamatorio y la incapacidad de combatir agentes infecciosos, lo que lleva a una serie de enfermedades como la enfermedad cardíaca y el cáncer. La estimulación crónica de las respuestas inflamatorias

debido a la infección bacteriana en el intestino y los órganos gástricos produce además la inducción de dislipidemia, aumenta los niveles de fibrinógeno, estimula la liberación de proteína C reactiva, aumenta los leucocitos y la homocisteína en sangre, induce hipercoagulabilidad, estimula la reactividad cruzada inmunitaria, aumenta las citocinas proinflamatorias (IL, linfocitos) y otros agentes citotóxicos. (Jamkhande, et al, 2016)

Este aumento en la producción de varios metabolitos proinflamatorios e inflamatorios afecta la motilidad de los vasos sanguíneos y provoca disfunción endotelial, resultando en el bloqueo de las arterias, aumentando así las posibilidades de un ataque cardíaco. Se observa que la PCR es un posible indicador de enfermedades cardíacas y podría desempeñar un papel crucial en la mortalidad vascular. La infección bacteriana también aumenta la liberación de IL-8, que actúa como un potente mediador inflamatorio que recluta y activa neutrófilos como los linfocitos T y B. Por lo tanto, la infección crónica por *H. pylori* provoca una respuesta inmunitaria alterada, lo que finalmente contribuye a anomalías cardiovasculares, incluyendo la enfermedad coronaria. (Jamkhande, et al, 2016)

El aumento de la inflamación y el daño celular causados por la adhesión de la infección por *H. pylori* en el cuerpo pueden aumentar la liberación de toxinas como Cag A y Vac A. Además, la inflamación inducida por Cag A puede estimular la liberación inmunomediada de citocinas como IL1-12, monocitos, macrófagos (factor de necrosis tumoral α) y linfocitos T y B, causando así enfermedad cardíaca o shock cardíaco. Así mismo, se sospecha de una reacción autoinmune que incluye reactividad cruzada entre anticuerpos anti-Cag A y antígenos de la pared vascular, lo que sugiere que estos anticuerpos pueden contribuir a la activación de células inflamatorias dentro de las lesiones ateroscleróticas. (Jamkhande, et al, 2016)

La infección por *H. pylori* agrava las alteraciones en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas. Los niveles de triglicéridos suelen aumentar y el HDL disminuye, esto podría deberse a la participación de citocinas, especialmente el TNF- α , que inhibe la lipoproteína lipasa y aumenta la generación de radicales libres. Esto, a su vez, facilita la oxidación de las LDL, que es clave en la aterosclerosis. Los radicales libres también provocan la activación de la quimiotaxis plaquetaria y leucocitaria, y podrían ser responsables de la formación de trombos. El aumento de la liberación de factores, como el fibrinógeno, la PCR, el factor de necrosis tumoral, la IL-6 y el recuento leucocitario, podría inducir un estado protrombótico. (Jamkhande, et al, 2016)

La carga de *H. pylori* contiene una proteína en la superficie de las células arteriales similar a la proteína de choque térmico 60 presente en las células endoteliales. Por lo tanto, una respuesta inmunitaria a la bacteria puede inducir una reacción cruzada inmunitaria entre la proteína de choque térmico 60 humana y bacteriana, lo que a su vez provoca una reacción autoinmunitaria e inflamación local de la arteria. También se especula sobre el papel de *H. pylori* en el desarrollo de la placa aterosclerótica, ya que algunos estudios han encontrado ácido desoxirribonucleico bacteriano en las placas arteriales, donde forma focos de infección, lo que provoca cardiopatías. (Jamkhande, et al, 2016)

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

El enfoque de esta investigación es de tipo cualitativo, debido a que según Salas Ocampo (2019) en este enfoque se utiliza recolección de datos sin medición numérica para descubrir o afinar preguntas de investigación en el proceso de interpretación. En este caso se analiza e interpreta la evidencia científica disponible sobre la relación entre *Helicobacter pylori* y el riesgo de aterosclerosis en adultos con enfermedad cardiovascular, sin manipular variables ni realizar mediciones directas.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Este estudio es una revisión sistemática, según Sgarbossa et al. (2022) las revisiones sistemáticas son una forma de síntesis de evidencia que pueden ser fuentes confiables para asistir la toma de decisiones basadas en evidencia.

Es de tipo descriptivo, debido a que se busca analizar la relación entre *Helicobacter pylori* y el riesgo de aterosclerosis en adultos con enfermedad cardiovascular, sin manipular variables.

3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

Artículos científicos publicados en bases de datos como: Pubmed , SciELO, Scopus y Web of Science; que cumplan con los criterios de inclusión.

Área de estudio

La investigación se realiza el primer semestre del año 2025. La búsqueda de información se obtiene de fuentes de primera mano en bases de datos como son: PubMed, Scopus, Web of Science, Embase y SciELO.

Población

Se incluyen adultos con infección crónica por *Helicobacter pylori* en China, Canadá, Japón, Hungría, Irán, Corea del Sur, Países Bajos y Portugal en los 8,014 artículos encontrados en bases de datos científicas, publicados de 2015 a abril del 2025.

Muestra

La muestra de este estudio está conformado por los 11 artículos científicos de las diversas bases de datos científicas consultadas, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión que se plantean para esta revisión sistemática

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión se definen como criterios que determinan qué miembros de la población objetivo pueden o no participar en un estudio de investigación. (Nikolopoulou, 2022)

A continuación, se presentan por medio de la tabla 1 los criterios que se utilizan para identificar los artículos que son analizados, para obtener los resultados y conclusiones de la presente investigación.

Tabla 1
Crterios de Inclusión y Exclusión

CRITERIOS DE INCLUSION	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos científicos que analicen la presencia de <i>Helicobacter pylori</i> y su relación con aterosclerosis o factores de riesgo cardiovascular publicados entre 2015 a 2025.	Artículos de fuentes poco confiables.
Artículos científicos en inglés y español.	Estudios no indexados y que no hayan sido revisados por pares.
Artículos científicos de adultos (>18 años) con diagnóstico de enfermedad cardiovascular	Artículos científicos sin acceso al texto completo
Artículos científicos observacionales (cohortes, casos y controles, estudios transversales) y ensayos clínicos relevantes.	Artículos científicos en poblaciones con otras infecciones bacterianas sin especificidad en <i>H. pylori</i> .

Fuente: elaboración propia, 2025

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recopilación de información se basa en portales en línea sobre medicina como, PubMed, Scopus, Web of Science, Embase y SciELO, las cuales se analizan y se sintetiza la información de forma que se facilite la comprensión de esta para el lector.

3.4.1 Estrategia de búsqueda

Se definen los descriptores en salud (tabla 2) que se utilizan en esta investigación y se ejemplifica cómo se realiza la relación entre conceptos en la tabla 3.

Tabla 2.
Descriptoros en salud

Descriptor	Español	Inglés
<p><i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Bacteria en forma de espiral que son activas como patogeno gástrico humano.</p>	<p><i>Helicobacter</i></p> <p><i>pylori</i></p>	<p><i>Helicobacter</i></p> <p><i>pylori</i></p>
<p>Enfermedades cardiovasculares</p> <p>Afecciones que afectan al sistema cardiovascular, incluyendo al corazón, vasos sanguíneos o perocardio.</p>	<p>Enfermedades cardiovasculares</p>	<p>Cardiovascular diseases</p>
<p>Aterosclerosis</p> <p>Engrosamiento y pérdida de elasticidad de las paredes de las arterias que ocurre con la formación de placas ateroscleróticas en la íntima arterial.</p>	<p>Aterosclerosis</p>	<p>Atherosclerosis</p>
<p>Factores de riesgo</p> <p>Aspecto del comportamiento personal o estilo de vida, exposición ambiental, características innata o heredada, que, sobre la base de evidencia epidemiológica, se sabe que está asociada con alguna afectación relacionada con la salud que es considerada importante prevenir.</p>	<p>Factores de riesgo</p>	<p>Risk factors</p>

Inflamación Proceso patológico caracterizado por lesión o destrucción de tejidos causados por diversas reacciones citológicas y químicas.	Inflamación	Inflammation
Adulto Persona que ha alcanzado el total de crecimiento o madurez.	Adulto	Adult

Fuente: DeCS, 2020

Tabla 3.
Relaciones entre conceptos

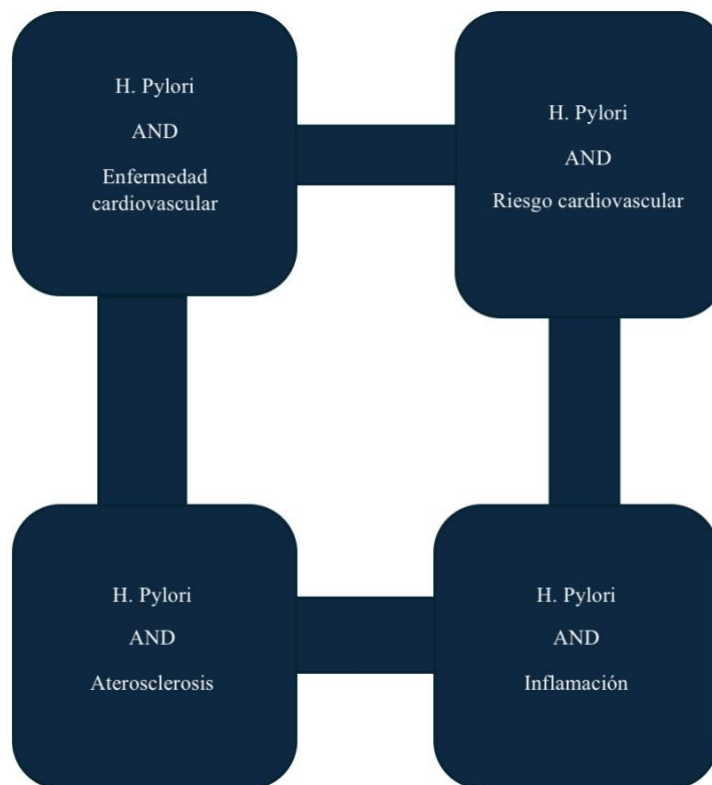
Concepto	Relación	Concepto
Infección por H. Pylori	En	Adultos con enfermedad cardiovascular
Helicobacter pylori	Y	Aterosclerosis
H. Pylori	Relacionado con	Riesgo cardiovascular
Enfermedades cardiovasculares	En	Adultos
Inflamación	Relacionada con	H. Pylori
Aterosclerosis	Relacionada con	Inflamación

Fuente: Elaboración propia, 2025

3.4.2 Algoritmo de búsqueda

A continuación, se representa el algoritmo (figura 4) el proceso de relación de los descriptores, se utilizan los operadores boléanos para individualizar y definir la búsqueda, se utiliza AND, para buscar artículos que incluyan dos términos.

Figura 4.
Algoritmo de búsqueda



Fuente: Elaboración propia, 2025

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de esta investigación es no experimental, debido a que se limita a observar sin manipular las variables, y es de tipo transversal, ya que los datos se recogen en un único momento. (Raffino, 2020)

Para la elaboración de esta investigación se sigue la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis) la cual es una guía publicada en el año 2009 por un grupo de expertos en metodología y epidemiología, para ayudar a los investigadores a

realizar una revisión sistemática. Esta consiste de diversos pasos, entre los cual es encontramos la definición de la pregunta de investigación (tabla 4), la cual debe se clara y dar respuesta a un tema de interés, luego se elabora un protocolo de revisión, que debe describir objetivos, criterios de inclusión y exclusión, se lección de estudios y análisis descriptivo de los estudios incluidos, resumiendo las características y los resultados principales de cada uno, y discutiendo su relevancia, de acuerdo con la pregunta de investigación planteada al inicio. (Tesis doctorales online. 2024)

Tabla 4.
Pregunta PICO

P	I	C	O
Adultos con enfermedad cardiovascular	Presencia de <i>H. pylori</i>	Adultos sin infección por <i>H. pylori</i> .	Riesgo de desarrollar aterosclerosis

Fuente: elaboración propia, 2025

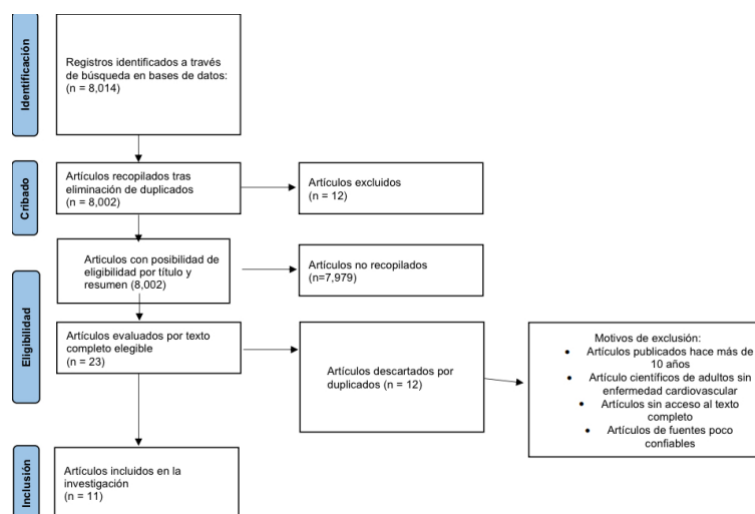
3.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la selección de los artículos científicos que se analizan en este estudio, primero se obtiene 8,014 artículos en las diversas bases de datos que incluyen las variables del estudio, posteriormente se realiza un primer filtro eliminando los artículos duplicados, de los cuales se recopilan 8,002 artículos y se descartan 12, seguido de esto se realiza un segundo filtro en el que se identifica los estudios con posibilidad de elegibilidad en base al título y resumen, y se recopilan 23 artículos y se descartan 7,979 artículos, y en el último filtro se descartan los

artículos duplicados, lo cuales son 12 y los 11 restantes son los estudios que se analizan en la investigación. Este proceso se gráfica en la figura 5.

Figura 5.

Flujograma PRISMA



Fuente: elaboración propia, 2025.

3.7 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Se elaboran tablas en las que se organizan todos los artículos que se utilizan en esta investigación, en las que se visualizan: título, año, autor, metodología y conclusiones.

3.8 ANÁLISIS DE DATOS

Para garantizar que los artículos que se utilizan en esta investigación cuenten calidad y un grado de recomendación aceptable, estos se analizan por medio de la plataforma FLC, esta es una aplicación web diseñada para facilitar los procesos de lectura crítica y de síntesis de la evidencia científica (Guia Salud, 2022) por

medio de la cual se evalúa la calidad de los artículos y con los niveles de evidencia de Oxford, los cuales evalúan la evidencia según el área temática o escenario clínico y el tipo de estudio que involucra al problema clínico en cuestión (Manterola, et al. 2014) para evaluar el nivel de evidencia, esto se grafica en tablas como la que se muestra a continuación. Solo se utilizan los artículos que te tan la más alta calidad y nivel de evidencia, como se evidencia en la tabla 5.

Tabla 5.

Análisis de datos

Nombre del estudio	Calidad	Nivel de evidencia
Association of hypertension with helicobacter pylori: A systematic review and meta-analysis	ALTA	2a
Association between atrial fibrillation and Helicobacter pylori	ALTA	2a
Association between helicobacter pylori infection and subclinical atherosclerosis	ALTA	2a
Association of Helicobacter Pylori with Presence of Myocardial Infarction in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis	ALTA	2b
The Association between Arrhythmia and Helicobacter pylori Infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies	ALTA	2a
Effect of Helicobacter pylori infection on the risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis	ALTA	2a
Risk of Ischemic Stroke in Relation to Helicobacter pylori Infection and Eradication Status: A Large-Scale Prospective Observational Cohort Study	ALTA	1b
Prevalence of H. pylori among patients undergoing coronary angiography (The HP-DAPT prevalence study)	ALTA	1b
Helicobacter pylori Infection Is Associated With Carotid Intima and Media Thickening: A Systematic Review and Meta-Analysis	ALTA	2b
Helicobacter pylori eradication increases the serum high density lipoprotein cholesterol level in the infected patients with chronic gastritis: A single-center observational study	ALTA	1b

**Helicobacter pylori and the atherogenic process in ALTA 1b
cardiovascular disease**

Fuente: Elaboración propia, 2025.

CAPITULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Características principales de los estudios

En el presente capítulo se presentan los estudios seleccionados para esta investigación, de las diversas bases de datos, con el uso de descriptores en salud, el algoritmo de búsqueda que se presenta previamente y los criterios de inclusión y exclusión que se explican anteriormente.

Se establece un periodo de tiempo desde el 2015 hasta el 2025, con el fin de poder analizar artículos actuales, sobre la asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad cardiovascular en adultos.

Los 11 artículos seleccionados se encuentran estructurados en la tabla 6, con el objetivo de sintetizar los once artículos elegidos para la presente investigación, presentando: título, autor, idioma y país.

Tabla N°6
Características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática (2015-2025)

Título	Autor	Año	Idioma	País
Association of hypertension with <i>Helicobacter pylori</i>: A systematic review Andrea meta-analysis.	Yizhen Fang Huabin Xie Chunming Fan	2022	Inglés	China
Association between atrial fibrillation and <i>Helicobacter pylori</i>.	Cecilia Tetta Amalia Ioanna Moula Francesco Matteucci Orlando Parise Bart Maesen Daniel Johnson Mark La Meir Sandro Gelsomino	2019	Inglés	Países Bajos
Association between <i>Helicobacter pylori</i> infection and subclinical atherosclerosis	Xianghong Wang, MD Quien He, MD Donghua Jin, MD Baohua Ma, MD Kecheng Yao, MD Xiulan Zou, MD	2021	Inglés	China
Association of Helicobacter Pylori with Presence of Myocardial Infaction in Iran: A Systemtic Review and Meta-analysis.	Yousef Rahmani Sareh Mohammadi Mehran Babanejad Alireza Rai Bahar Zalei Afshar Shahmohammadi	2017	Inglés	Irán

The Association between Arrhythmia and <i>Helicobacter pylori</i> infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies	Jin Yan Qiang She Yifeng Zhang Chang Cui Gouxin Zhang	2016	Inglés	China
Effect of <i>Helicobacter pylori</i> infection on the risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis	Yizhen Fang, MS Chunming Fan, MD Huabin Xie, MD	2019	Inglés	China
Risk of Ischemic Stroke in Relation to <i>Helicobacter pylori</i> infection and eradication status: A Large-Scale Prospective Observational Cohort Study	Eun-Bi Jeon Nayoung Kim Beom Joon Kim In-Chang Hwang Sang Bin Kim Ji-Hyun Kim Yonghoon Choi Yo Kyung Jun Hyuk Yoon Cheol Min Shin Young Soo Park Dong Ho Lee Soyeon Ahn	2024	Inglés	Corea del Sur
Prevalence of <i>H. pylori</i> among patients undergoing coronary angiography (The HP-DAPT prevalence study)	Karel Huard Kevin Haddad Yacine Saada John Nguyen David Banon Alexis Matteau Samer Mansour Brian J. Potter	2022	Inglés	Canadá

<i>Helicobacter pylori</i> Infection Is Associated With Carotid Intima and Media Thickening: A Systematic Review and Meta-Analysis	Orsolya Anna Simon , MD; Anikó Görbe; Péter Hegyi , MD, PhD, DSc; Lajos Szakó , MD; Eduard Oštarijaš , MD; Fanni Dembrovszky , MD; Szabolcs Kiss , MD; László Czopf , MD, PhD; Bálint Erőss , MD, PhD; Imre Szabó , MD, PhD	2022	Inglés	Hungría
<i>Helicobacter pylori</i> eradication increases the serum high density lipoprotein cholesterol level in the infected patients with chronic gastritis: A single-center observational study	Naoto Iwai, Takashi Okuda, Kohei Oka, Tasuku Hara, Yutaka Inada, Toshifumi Tsuji, Toshiyuki Komaki, Ken Inoue, Osamu Dohi, Hideyuki Konishi, Yuji Naito, Yoshito Itoh, Keizo Kagawa	2019	Inglés	Japón
<i>Helicobacter pylori</i> and the atherogenic process in cardiovascular disease	Nuno Carvalho, Ana Córias, Hélder Coelho, Gisela Marcelino, Diogo Albergaria, María José Ferreira, María José Brito, João Corte Real. Paulo Matos Costa.	2018	Inglés	Portugal

Fuente: Elaboración propia, 2025.

A continuación, en la tabla 7 se presentan los artículos seleccionados se ilustra de manera el diseño y los objetivos de cada uno de los artículos seleccionados para el desarrollo de esta investigación. Se observa que la mayoría de los artículos son revisiones sistemáticas y algunos estudios de cohorte, los cuales pretenden determinar la relación de la infección por *Helicobacter pylori* y ECV.

Tabla N°7
Metodología de los estudios incluidos en la revisión sistemática (2015-2025)

Título	Tipo de estudio	Objetivo
Association of hypertension with <i>Helicobacter pylori</i>: A systematic review Andrea meta-analysis.	Revisión sistemática y meta-análisis	Evaluar el impacto de <i>H. pylori</i> en Hipertensión arterial a través de un meta-análisis
Association between atrial fibrillation and <i>Helicobacter pylori</i>.	Revisión sistemática	Realizar un a revisión sistemática y meta-análisis de estudios para comprobar la asociación entre Fibrilación Auricular y <i>H. pylori</i> .
Association between <i>Helicobacter pylori</i> infection and subclinical atherosclerosis	Revisión sistemática y meta-análisis	Realizar un a revisión sistemática y meta-análisis para valorar la asociación entre <i>H. pylori</i> y aterosclerosis subclínica
Association of <i>Helicobacter Pylori</i> with Presence of Myocardial Infaction in Iran: A Systemtic Review and Meta-analysis.	Revisión sistemática y meta-análisis	Conducir un a revisión sistemática para analizar todos los estudios relevantes en Irán a través de un meta-análisis y presentar resultados comprensivos e integrados.
The Association between Arrhythmia and <i>Helicobacter pylori</i> infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies	Meta-análisis	Analizar la asociación entre arritmias y la infección por <i>H. pylori</i> por me dio de un meta-análisis
Effect of <i>Helicobacter pylori</i> infection on the risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática y meta-análisis	Evaluar el efecto de la infección por <i>H. pylori</i> en el riesgo de Síndrome Coronario Agudo por mesio de un a revisión sistemática y meta-análisis
Risk of Ischemic Stroke in Relation to <i>Helicobacter pylori</i> infection and eradication status: A Large-Scale Prospective Observational Cohort Study	Cohorte	Observar el riesgo de ACV isquémico en relación con la infección y erradicación de <i>H. pylori</i> .
Prevalence of <i>H. pylori</i> among patients undergoing coronary angiography (The HP-DAPT prevalence study)	Cohorte	Evaluar la prevalencia de <i>H. pylori</i> en pacientes que requieren Terapia Antiplaquetaria Dual (TDAP)

<i>Helicobacter pylori</i> Infection Is Associated With Carotid Intima and Media Thickening: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática	Analizar la asociación de infección por <i>H. pylori</i> con engrosamiento de la intima y media carotídea por medio de un meta-análisis.
<i>Helicobacter pylori</i> eradication increases the serum high density lipoprotein cholesterol level in the infected patients with chronic gastritis: A single-center observational study	Cohorte	Evaluar el incremento de HDL tras la erradicación de la <i>H. pylori</i> en pacientes infectados con gastritis crónica.
<i>Helicobacter pylori</i> and the atherogenic process in cardiovascular disease	Cohorte	Analizar la <i>H. pylori</i> y el por eso aterogénico en enfermedad cardiovascular.

Fuente: Elaboración propia, 2025

En el cuadro 8 se muestran detenidamente los indicadores establecidos para cada uno de los diferentes artículos, así como los resultados más importantes obtenidos según el enfoque de cada uno. De manera general, cada investigación pretende demostrar la relación entre la infección por *H. pylori* y ECV.

En la tabla 8 se indica se muestra los los resultados más importantes obtenidos según el enfoque de cada artículo, y se observa que la mayoría de los estudios muestran una relación entre *H. pylori* y ECV.

Tabla N°8
Resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática (2015-2025)

Título	Resultados
Association of hypertension with <i>Helicobacter pylori</i>: A systematic review Andrea meta-analysis.	El análisis de 6 estudios que incluyen 11317 pacientes hipertensos y 12765 controles, que confirman que la infección por <i>Helicobacter</i> aumenta el riesgo de la de padecer hipertensión.
Association between atrial fibrillation and <i>Helicobacter pylori</i>.	No se encuentra ninguna correlación específica entre la infección por <i>H. pylori</i> y fibrilación atrial, por lo que es poco probable que la <i>h. pylori</i> sea factor de riesgo para FA.
Association between <i>Helicobacter pylori</i> infection and subclinical atherosclerosis	Se toma información de 18 estudios incluyendo 6776 personas positivas para <i>H. pylori</i> y 7794 negativas y se confirma una asociación significativa entre <i>H. Pylori</i> y aterosclerosis subclínica.
Association of Helicobacter Pylori with Presence of Myocardial Infaction in Iran: A Systemtic Review and Meta-analysis.	Un total de 2517 participantes hay sido evaluados en los estudios, y los resultados muestran que la <i>H. pylori</i> está asociada con la incidencia de infarto del miocardio.
The Association between Arrhythmia and <i>Helicobacter pylori</i> infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies	Se analizan 7 estudios de caso y control en un total de 2014 personas y concluye que la <i>H. pylori</i> debe ser considerada como factor de riesgo para fibrilación atrial en Asia y Africa.
Effect of <i>Helicobacter pylori</i> infection on the risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis	Se eligen 44 estudios, los cuales muestran que la infección por <i>H. pylori</i> se asocia con un incremento del riesgo de síndrome coronario agudo, especialmente en país es en desarrollo. Se necesitan más estudios para determinar si el tratamiento de la infección ayuda a reducir el riesgo
Risk of Ischemic Stroke in Relation to <i>Helicobacter pylori</i> infection and eradication status: A Large-Scale Prospective Observational Cohort Study	Tres analizar 6664 pacientes se concluye que la erradicación de <i>H. pylori</i> no reduce significativamente el riesgo de ACV isquémico.
Prevalence of <i>H. pylori</i> among patients undergoing coronary angiography (The HP-DAPT prevalence study)	Se reclutaron 195 pacientes sometidos a angiografía coronaria, con posibilidad de requiere Terapia Antiplaquetaria Dual (TDAP) que se sometieron a pruebas serológicas para <i>H. pylor</i> , y el 36% dió positivo. La erradicación de <i>H. Pylori</i> disminuye la incidencia de sangrado gastrointestinal en pacientes que requieren el TDAP.
<i>Helicobacter pylori</i> Infection Is Associated With Carotid Intima and Media Thickening:	Se analizan 13 estudios, los cuales concluyen que la infección por <i>H. pylori</i> está asociada con el engrosamiento de la íntima-media carotídea.

A Systematic Review and Meta-Analysis	
<i>Helicobacter pylori</i> eradication increases the serum high density lipoprotein cholesterol level in the infected patients with chronic gastritis: A single-center observational study	Se estudiaron 163 pacientes durante 514 días y se concluye que la erradicación de la bacteria eleva el HDL, disminuyendo el riesgo de aterosclerosis.
<i>Helicobacter pylori</i> and the atherogenic process in cardiovascular disease	Se estudian 29 pacientes con factores de riesgo cardiovascular y no se encuentra HP en los pacientes con placas ateroscleróticas en la arteria femoral superficial.

Fuente: elaboración propia, 2025

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Esta investigación tiene como objetivo analizar la relación entre la infección crónica por *Helicobacter pylori* y la enfermedad cardiovascular, especialmente la aterosclerosis. A continuación, se presenta un análisis de los 11 artículos seleccionados previamente para esta revisión sistemática, los cuales en su mayoría apoyan esta asociación, aunque también se identifican variaciones metodológicas, que explican diferencias en los resultados.

La mayoría de los estudios incorporados en este estudio evidencian una relación entre la infección por *H. pylori* y aterosclerosis. La mayoría de las investigaciones demuestran que los pacientes que presentan la infección tienen mayor prevalencia de placas ateroscleróticas, particularmente en arterias coronarias. También se percibe una asociación significativa entre la infección y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Wang et al. (2021), demuestra una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas en pacientes seropositivos para *H. pylori*, a pesar de ajustar factores de riesgo tradicionales, lo cual considerada con lo planteado por Simon et al. (2022), que indica una asociación positiva entre la infección y el engrosamiento de la íntima-media carotídea, lo que apoya el rol aterogénico de la bacteria.

Por su parte el estudio de Jeon et al. (2024), refuerza esta suposición al probar que los pacientes infectados tienen mayor rigidez arterial, medida por un índice de presión de pulso y grosor de la íntima-media carotídea, ambos indicadores precoces de aterosclerosis subclínica.

También se encuentran estudios como el de Wang et al. (2021), que no describen una relación directa entre la infección y enfermedad cardiovascular, ni que la erradicación de la bacteria

disminuya significativamente el riesgo cardiovascular, si evidencia que en la población femenina aumenta los niveles de HDL, lo que sería un factor protector, pero esto no se da en la población masculina.

Un elemento que se hace importante destacar es la diferencia en los resultados según la **región geográfica y la población estudiada**. Por ejemplo, el estudio de Rahmani et al. (2017), reporta que la relación entre la presencia de la bacteria y la enfermedad coronaria era mayor en estudios hechos en Asia, mientras que regiones como Europa los resultados eran más variados.

Algo que si queda muy claro en esta investigación es que la presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por *H. pylori* no es casualidad, sino que se debe a mecanismos fisiopatológicos que se explican a continuación:

- **Inflamación crónica sistémica:** Se documenta que la infección por *H. pylori* produce una cascada de citoquinas inflamatorias con la liberación de toxinas de *H. pylori*. Las citoquinas que se encuentran elevadas identificadas en individuos que presentan la infección son IL-1 beta, IL-2, IL-6 y TNF- α ; las cuales están involucrados en la formación y progresión de placas ateromatosas, además estas pueden provocar una resistencia a la insulina, conduciendo a un aumento de las resistencias vasculares periféricas. (Fang et al. 2022) (Wang et al. 2021)

A esto se le debe agregar que los pacientes con *H. pylori* tienden a aumentar el nivel del fibrinógeno, un biomarcador de inflamación vascular que podría suprimir la disminución de ON, lo que produce una vasoconstricción y también aumenta las resistencias vasculares periféricas. Asimismo, la activación de células inmunes en

respuesta a la infección podría provocar un daño endotelial, lo cual sería clave en el inicio de la aterogénesis. (Fang et al. 2022)

- **Disfunción endotelial:** La liberación de radicales libres, ON, y las cotoquinas inflamatorias mencionadas anteriormente, induce a un estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Incluso algunos estudios postulan una similitud estructural entre antígenos de la bacteria y proteínas humanas (como la β 2-glicoproteína I) puede activar mecanismos autoinmunes que contribuyen a la inflamación vascular. (Fang et al. 2022) (Yan et al. 2016)
- **Alteración de metabolismo de los lípidos:** Simon et al. (2022) informa que la presencia de *H. pylori* se ha asociado con elevación de LDL y triglicéridos, que han sido caracterizados como agente aterogénicos, mientras que Iwai et al. (2019), reporta que la erradicación de la bacteria conlleva a un aumento del HDL, lo que se considera un factor ateroprotector.

La investigación de Fang et al. (2019) demuestra que los pacientes con *H. pylori* tienen un riesgo significativamente mayor de Síndrome Coronario Agudo (SCA) en comparación a las personas sin la infección. Se plantea que la bacteria puede contribuir a la progresión de SCA de muchas maneras, como el promover un estado inflamatorio y un aumento del LDL, como se menciona anteriormente. Todos los estudios que analizaron muestran una buena homogeneidad, lo que le da credibilidad a su planteamiento.

También demuestra que el riesgo significativamente mayor de SCA podría estar causado por las cepas CagA-positivas de *Helicobacter pylori*. Las bacterias con una proteína asociada a la

citotoxina podrían volverse más patógenas y estimular una respuesta inflamatoria intensificada. El *H. pylori* CagA-positivo podría producir más citocinas, las cuales se transportaron en el torrente sanguíneo y potenciaron la respuesta inflamatoria arterial. Además, comprueba que los marcadores sistémicos de inflamación y los reactantes de fase aguda se asocian prospectivamente con el riesgo de SCA, y parte de los efectos beneficiosos de la aspirina sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular parecían estar directamente relacionados con su efecto antiinflamatorio. Por lo tanto, es posible que la infección por *H. pylori* CagA-positivo pueda aumentar el riesgo de SCA mediante la inducción de una respuesta inflamatoria más grave. (Fang et al, 2019)

Es importante destacar que esta relación se ve más marcada en países en vías de desarrollo, lo cual puede indicar que la pobreza, especialmente en la vida temprana, puede ser un factor predictor importante para *H. pylori*, cabe destacar que esta bacteria tiene mayor prevalencia en países en desarrollo que en países desarrollados. También que en países con mejor calidad de vida se pueden hacer intervenciones oportunas para reducir las reacciones adversas asociadas a la infección, como el uso de hipolipemiantes y antiinflamatorios.

Huard et al. (2022) realizan la primera investigación canadiense acerca de la asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y la enfermedad arterial coronaria, en la que reportan que el 36% de pacientes que presenta placas calcificadas en arterias coronarias, confirmado por tomografía, estaban positivos para *H. pylori*. Además, que en este estudio se refuerza la relación entre el bajo estatus socioeconómico y la alta prevalencia de la infección.

Rahmani et al. (2017) comprueban la relación entre *H. pylori* y el Infarto Agudo al Miocardio (IAM) en Irán, el cual se explica por dos vías, la primera es la presencia del ácido desoxirribonucleico de la *H. pylori* en el tejido aórtico y placas ateroscleróticas de los pacientes, lo cual es indicativo del rol directo de la bacteria en la patogénesis de isquemia cardíaca y consecuente IAM. La segunda vía, que ya se ha mencionado antes, es el efecto de la infección en una reducción del HDL y aumento de triglicéridos.

Además, los parámetros de coagulación y otros factores inflamatorios como el fibrinógeno, TNF, IL-6 e IL-8 se elevan, los cuales pueden tener una correlación entre la presencia de *H. pylori* y el IAM.

En cambio, otras investigaciones no muestran resultados concluyentes o muy significativos, por ejemplo, Jeon et al. (2024) observan que la erradicación de la *H. pylori* no altera notablemente la incidencia de ACV isquémico durante un seguimiento que se da por casi 20 años, Sin embargo, también notan que la erradicación de la bacteria puede reducir levemente la incidencia de ACV isquémico en mujeres, lo que puede llevar a estrategias de prevención en esta población.

A pesar de esto la relación entre la infección y el ACV no debe descartarse del todo, debido a mecanismos que ya han sido descritos, como el estado inflamatorio, estados de infección crónica que conlleva a lesión endotelial, alteración del metabolismo lipídico suometado por una elevación en los niveles de homocisteína.

Algunas limitaciones de los estudios pueden deberse a los diferentes métodos de diagnóstico de la infección (anticuerpos, prueba de urea, biopsia, etc), falta de seguimiento longitudinal y la

inclusión de poblaciones con baja prevalencia m debido a que ya estaban recibiendo tratamiento cardiovascular previo. A pesar de esto, los diversos estudios reconocen el posible rol de la infección en la enfermedad cardiovascular.

Algo que se presenta mucho en los diversos estudios, es lo que Fang et al. (2022) llama **factores confusores** como el nivel socioeconómico, estilo de vida, tabaquismo, edad, género y sistema de salud del país, qué impactan tanto en la prevalencia de la *Helicobacter pylori* como en la enfermedad cardiovascular y a este se le suma la heterogeneidad de los métodos diagnósticos, que se menciona previamente, lo cual limita la posibilidad de comparar resultados de forma directa.

El nivel socioeconómico, el estilo de vida, el tabaquismo, la edad, el género y las características del sistema de salud de cada país pueden influir tanto en la prevalencia de *H. pylori* como en el riesgo de desarrollar aterosclerosis. La presencia de estos factores no controlados, junto con la heterogeneidad de los métodos diagnósticos utilizados, limita la comparabilidad entre los estudios y puede afectar la validez externa de los resultados. (Fang et al, 2019)

En primer lugar, el nivel socioeconómico representa un factor clave. La pobreza, el hacinamiento y el acceso limitado a servicios básicos como agua potable y saneamiento se asocian con una mayor transmisión de *H. pylori*. Al mismo tiempo, estos determinantes sociales también se vinculan con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a una menor cobertura médica, nutrición deficiente y dificultad para acceder a tratamiento preventivo. Por tanto, este factor puede actuar como un sesgo de confusión que incrementa simultáneamente la prevalencia de ambas condiciones (Huang et al., 2019) (Wang et al., 2021).

En segundo lugar, el estilo de vida constituye una variable que influye en ambas patologías. Hábitos como el sedentarismo, el consumo elevado de grasas saturadas y sal, el estrés crónico y la dieta pobre en fibra se asocian con un mayor riesgo cardiovascular, pero también con alteraciones inmunológicas y disbiosis gástrica que favorecen la persistencia de infecciones como *H. pylori*. Así, el estilo de vida puede amplificar la inflamación sistémica e interferir en la medición del efecto de la infección sobre el daño endotelial. (Yan et al., 2016)

El tabaquismo, ampliamente documentado como un factor de riesgo cardiovascular, también se ha relacionado con una mayor carga bacteriana de *H. pylori* y menor eficacia en los tratamientos erradicadores. La nicotina reduce la secreción de moco gástrico y favorece un ambiente inflamatorio en el epitelio, facilitando la colonización por esta bacteria. Por tanto, el tabaquismo puede potenciar el impacto negativo de la infección sobre la función vascular, actuando tanto como confusor como modificador del efecto. (Gui et al, 2021) (Simon et al., 2022)

La edad, por su parte, es un factor que aumenta tanto la prevalencia la bacteria como la incidencia de enfermedad cardiovascular (Fang et al., 2022). Las respuestas inmunitarias disminuyen con el envejecimiento, lo cual permite la persistencia de la infección y, al mismo tiempo, promueve procesos inflamatorios que aceleran la aterogénesis. Por ello, si no se controlan adecuadamente los grupos etarios en el análisis, pueden observarse asociaciones espurias.

El género también desempeña un papel relevante. Algunos estudios han reportado diferencias en la prevalencia de infección por *H. pylori* entre hombres y mujeres, así como en la expresión clínica de la enfermedad cardiovascular (Jeon et al., 2024). Las mujeres, por ejemplo, pueden

presentar mayor respuesta inmunitaria frente a la infección, pero también una mayor disfunción endotelial postmenopáusica, lo que puede alterar el patrón de riesgo según el sexo.

Finalmente, el sistema de salud del país o región donde se realiza el estudio influye significativamente en los resultados. En países con sistemas sanitarios sólidos, se observa mayor acceso a diagnóstico y tratamiento oportuno de ambas condiciones, así como mejores estrategias de prevención. En cambio, en regiones con infraestructura limitada, pueden subdiagnosticarse tanto la infección por *H. pylori* como la enfermedad cardiovascular, generando sesgos por omisión (Fang, et al, 2019).

En conjunto, estos factores confusores deben ser cuidadosamente considerados en el análisis e interpretación de los datos. Su presencia no invalida la posible relación entre *H. pylori* y la aterosclerosis, pero sí exige una lectura crítica de los hallazgos y la necesidad de realizar ajustes estadísticos adecuados para evitar interpretaciones erróneas o generalizaciones indebidas.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- La *Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa que posee importantes factores de virulencia como la citotoxina vacuolante, la proteína CagA y la ureasa, los cuales le permiten adherirse al epitelio gástrico y generar inflamación crónica. Estas con clave, no solo para patología gástrica, sino también para sus efectos sistémicos como la promoción de procesos inflamatorios vinculados a daño vascular.
- La enfermedad cardiovascular afecta predominantemente adultos de más de 50 años, con factores de riesgo como hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, diabetes tipo 2 y obesidad; y se observa que todas estas condiciones conllevan a la formación de placas ateroscleróticas y eventos cardiovasculares como IAM o ACV.
- La población que presenta factor es de riesgo clásicos, como hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, DM y obesidad tiene riesgo para desarrollar aterosclerosis, a esto también se debe agregar que se han descrito otros menos investigados como son: bajos niveles socioeconómicos y condiciones sanitarias deficientes (asociadas a mayor prevalencia de la *H. pylori*) también podrían tener un riesgo aumentado.
- Los hallazgos sugieren que la presencia de *H. pylori* podría actuar como un factor proinflamatorio crónico que acelera o potencia la progresión de la aterosclerosis en personas con riesgo cardiovascular, debido a que los niveles elevados de PCR, incremento del grosor íntima-media carotídeo, mayor frecuencia de placas ateroscleróticas y alteraciones en el perfil lipídico en pacientes infectados muestran una asociación entre la infección por *H. pylori* y la enfermedad cardiovascular.

6.2 RECOMENDACIONES

- Los profesionales de la salud deben considerar la posibilidad de infección por *Helicobacter pylori* como un factor de riesgo no tradicional en pacientes con alto riesgo cardiovascular, especialmente en contextos donde la prevalencia de esta bacteria es elevada.
- En pacientes con múltiples comorbilidades o con evidencia de enfermedad aterosclerótica precoz, los profesionales en salud de en considerar valorar el diagnóstico y tratamiento de *H. pylori* como parte de un enfoque preventivo integral, bajo supervisión y según guías clínicas actualizadas.
- El ministerio de salud puede fomentar campañas de educación y promoción de la salud dirigidas a la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento de *H. pylori*, como medida indirecta de prevención cardiovascular en poblaciones vulnerables.
- Los investigadores deben realizar ensayos clínicos controlados y estudios longitudinales que evalúen si la erradicación de *H. pylori* puede reducir la incidencia de eventos cardiovasculares mayores como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
- Los investigadores precisan unificar los criterios diagnósticos para la detección de *H. pylori* en investigaciones futuras, utilizando métodos con alta sensibilidad y especificidad (como pruebas de aliento o PCR), a fin de mejorar la comparabilidad entre estudios, e incorporar análisis multivariados que controlen rigurosamente factores de confusión como el nivel socioeconómico, tabaquismo, dieta, actividad física y comorbilidades crónicas, para establecer una relación más clara entre la infección y el riesgo cardiovascular y explorar el rol de la bacteria en poblaciones específicas, como adultos jóvenes, mujeres posmenopáusicas o personas con predisposición genética a enfermedad aterosclerótica, para entender mejor los posibles efectos moduladores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Heart Association. (2024). High blood pressure and cardiovascular risk. <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure>

Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 547–553.

Baj, J., Forma, A., Flieger, W., Morawska, I., Michalski, A., Buszewicz, G., Sitarz, E., Portincasa, P., Garruti, G., Flieger, M., & Teresiński, G. (2021). Helicobacter pylori infection and extragastric diseases—A focus on the central nervous system. *Cells*, 10(9), 2191. <https://doi.org/10.3390/cells10092191>

Carvajal, C. (2015). LDL oxidada y la aterosclerosis. *Medicina Legal de Costa Rica*. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100020

Carvajal, C. (2017). El endotelio: Estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*. <https://repositorio.binasss.sa.cr/server/api/core/bitstreams/05dc7d38-5cb0-4181-948c-36f4c113e25c/content>

Chen, G., Farris, M. S., Cowling, T., Pinto, L., Rogoza, R. M., MacKinnon, E., Champai, S., & Anderson, T. J. (2021). Prevalence of atherosclerotic cardiovascular disease and subsequent major adverse cardiovascular events in Alberta, Canada: A real-world evidence study. *Clinical Cardiology*, 44(11), 1613–1620. <https://doi.org/10.1002/clc.23732>

Chen, Y., Ni, B., Yang, C., Pan, J., & Zhang, J. (2024). Long-term Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of carotid plaque formation: A retrospective cohort study.

Frontiers in Cardiovascular Medicine, 11, 1476435.

<https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1476435>

DeCS. (2020). Descriptores en Ciencias de la Salud [Versión electrónica]. Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME), Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 15 de febrero de 2020. <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>

Delfino.cr. (2020). Enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en Costa Rica. Delfino.cr. Recuperado de <https://delfino.cr/2020/09/enfermedades-cardiovasculares-son-la-primera-causa-de-muerte-en-costa-rica>

Franceschi, F., Tortora, A., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2014). Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter*, 19(S1), 52–58. <https://doi.org/10.1111/hel.12174>

González, L., López, C., & Méndez, A. (2003). Aterosclerosis. En Manual MSD para Profesionales. <https://www.msmanuals.com/es/professional>

Gui, X., Yang, Z., & Li, M. D. (2021). Effect of Cigarette Smoke on Gut Microbiota: State of Knowledge. *Frontiers in physiology*, 12, 673341. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.673341>

Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global prevalence of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>

Huard, K., Haddad, K., Saada, Y., Nguyen, J., Banon, D., Matteau, A., Mansour, S., & Potter, B. J. (2022). Prevalence of *H. pylori* among patients undergoing coronary angiography (The HP-DAPT prevalence study). *Scientific Reports*, 12, 12345. <https://www.nature.com/articles/s41598-022-17034-0>

Instituto de Investigaciones en Salud (INISA-UCR). (2023). Investigación sobre *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en Costa Rica. Universidad de Costa Rica. <https://inisa.ucr.ac.cr/es/noticias/214-inisa-avanza-en-su-investigacion-en-helicobacter-pylori-y-cancer-gastrico>

Jamkhande, P. G., Gattani, S. G., & Farhat, S. A. (2016). *Helicobacter pylori* and cardiovascular complications: a mechanism based review on role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular diseases. *Integrative medicine research*, 5(4), 244–249. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2016.05.005>

Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandebroek, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>

Letelier, L. M., Riquelme, A., & Riffo, M. (2014). Medicina basada en evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación. *Revista chilena de infectología*, 31(6), 705–708. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600011

Libby, P., & Hansson, G. K. (2015). Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: Players and layers. *Circulation Research*, 116(2), 307–311.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303593>

Malfertheiner, P., Camargo, M. C., El-Omar, E., Liou, J. M., Peek, R., Schulz, C., Smith, S. I., & Suerbaum, S. (2023). *Helicobacter pylori* infection. *Nature Reviews. Disease Primers*, 9(1),

19. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00431-8>

MedlinePlus. (2023). Atherosclerosis. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU.

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000171.htm>

Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B. (2011). Atlas de enfermedades cardiovasculares 2011.

Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564373>

Montero-Campos, V. (2019). *Helicobacter pylori* en Costa Rica, más de una década de investigaciones. *Tecnología en Marcha*, 32 (Extra 10), 94–103.

<https://doi.org/10.18845/tm.v32i9.4636>

Nikolopoulou, K. (2022, septiembre 17). Criterios de inclusión y exclusión: Ejemplos y definición. Scribbr. Recuperado el 11 de abril de 2025, de

<https://www.scribbr.com/methodology/inclusion-exclusion-criteria/>

Noticias La Gaceta. (2024, 3 de septiembre). En Costa Rica, el 70 % de la población tiene *Helicobacter pylori*, la bacteria silenciosa que se asocia con enfermedades gástricas graves.

Noticias La Gaceta. Recuperado de <https://www.noticiaslagaritacr.com/2024/09/03/en-costarica-2/>

Organización Mundial de la Salud. (2017). Enfermedades cardiovasculares. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

Pan American Health Organization (PAHO). (2021). Perfil de salud de Costa Rica. <https://hia.paho.org/es/perfiles-de-pais/costa-rica>

Park, Y. et al. (2025). Global burden of Helicobacter pylori and gastric cancer incidence projections. *Nature Medicine*, 31(1), 44–52. <https://www.nature.com/articles/s41591-024-02637-9>

Pasceri, V., Cammarota, G., Patti, G., & Gasbarrini, A. (2006). Association of Helicobacter pylori with ischemic heart disease: A meta-analysis. *American Heart Journal*, 151(6), 1215–1222. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.06.042>

Peng, Z., Shu, B., Zhang, Y., & Wang, M. (2019). Endothelial response to pathophysiological stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.119.312580>

Rabelo-Gonçalves, E. M. A., Roesler, B. M., & Zeitune, J. M. R. (2015). Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World Journal of Hepatology*, 7(30), 2968–2979. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i30.2968>

Raffino, M. E. (2020). Investigación no experimental: Concepto, tipos y ejemplo. *Concepto.de*. <https://concepto.de/investigacion-no-experimental/>

Ross, R. (1999). Atherosclerosis—An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115–126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>

Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., ... & Murray, C. (2017). Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052>

Salas Ocampo, D. (2019). El enfoque mixto de investigación: algunas características. *Investigalia*. <https://investigaliacr.com/investigacion/el-enfoque-mixto-de-investigacion/>

Sgarbossa, N., Ibáñez Cobaisse, M., González Cianciulli, G., Bracchiglione, J., & Franco, J. V. A. (2022, 28 de octubre). Revisiones sistemáticas: conceptos clave para profesionales de la salud [Notas metodológicas]. *Medwave*, 22(9), e2622. <https://doi.org/10.5867/medwave.2022.09.2622>

Sun, J., Rangan, P., Bhat, S. S., & Liu, L. (2016). A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* infection and risk of coronary heart disease from published prospective studies. *Helicobacter*, 21(1), 11–23. <https://doi.org/10.1111/hel.12234>

Sun, L., Zheng, H., Qiu, M., Hao, S., Liu, X., Zhu, X., Cai, X., & Huang, Y. (2023). *Helicobacter pylori* infection and risk of cardiovascular disease. *Helicobacter*, 28(3), e12967. <https://doi.org/10.1111/hel.12967>

Sun, Y., Wang, L., & Zhang, J. (2023). Helicobacter pylori infection and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE, 18(2), e0268686. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0268686>

Teo, K. (2021). Cardiovascular risk factors and prevention: A perspective from developing countries. Canadian Journal of Cardiology. Recuperado el 1 de febrero de 2025, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X21001112>

Tesis Doctorales Online. (2024, marzo 22). Método PRISMA: Qué es y cómo usarlo en una revisión sistemática. Recuperado de <https://tesisdoctoralesonline.com/metodo-prisma-que-es-y-como-usarlo-en-una-revision-sistemica/>

Testerman, T. L., & Morris, J. (2014). Beyond the stomach: An updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. World Journal of Gastroenterology, 20(36), 12781–12808. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.1278>

Torres, F., García, A., & Zárate, A. (2015). Helicobacter pylori. Facultad de Medicina UNAM. http://www.facmed.unam.mx/eventos/seam2k1/2008/ene_01_ponencia.html

Vargas-Jiménez, J., & Campos-Núñez, C. (2023). Tratamiento de primera línea para erradicación de Helicobacter pylori: Todavía una terapia eficaz. Acta Médica Costarricense, 65(1), 1–5. <https://doi.org/10.51481/amc.v65i1.1130>

Wang, B., Yu, M., Zhang, R., Chen, S., Xi, Y., & Duan, G. (2020). A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* infection and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Helicobacter*, 25(6), e12761. <https://doi.org/10.1111/hel.12761>

Wang, L., Lei, J., Wang, R., & Li, K. (2023). Non-traditional risk factors as contributors to cardiovascular disease. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 24(5), 134. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2405134>

Wang, X., He, Q., Jin, D., Ma, B., Yao, K., & Zou, X. (2021). Association between *Helicobacter pylori* infection and subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(46), e27840. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027840>

Wang, X., Willén, R., & Wadström, T. (2001). *H. pylori* infection and atherosclerosis: Is there a causal relationship? *American Heart Journal*, 142(4), 694–699. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.118343>

Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., & Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18), 1837–1847. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1837>

Xie, L., Liu, G. W., Liu, Y. N., Li, P. Y., Hu, X. N., He, X. Y., Huan, R. B., Zhao, T. L., & Guo, H. J. (2024). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China from 2014–2023: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 30(43), 4636–4656. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i43.4636>

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ACV: Accidente cerebro vascular

CagA: Citotoxina asociada el gen A

CE: Células endoteliales

CHC: Carcinoma hepatocelular

CMLV: Células musculares lisas vasculares

DM: Diabetes Mellitus

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECV: Enfermedad cardiovascular

EP: Enfermedad de Parkinson

EPU: Enfermedad ulcerosa péptica

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

H. PYLORI: Helicobacter pylori

IC: Insuficiencia cardiaca

IL-1: Interleucina 1.

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LDLR: receptor de Lipoproteína de baja densidad

MEC: Matriz extracelular

MmLDL: LDL mínimamente modificado

MMP: Metalo proteinasas de matriz

NF- κ B: Factor nuclear κ B.

OMS: Organización Mundial de la Salud

ON: Óxido nítrico

OxLDL: LDL ampliamente modificado

PA: Presión arterial

PCR: Proteína C Reactiva

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

ROS: Especies reactivas de oxígeno

TCP: Tensión cortante de pared

TGFB: Factor de crecimiento transformante beta.

TNF: Factor de necrosis tumoral

T4SS: Maquinaria molecular en bacteria que permite la transferencia de proteínas y ADN

VacA: Citotoxina vacuolante A.

VHB: Virus de hepatitis B

VHC: Virus de hepatitis C

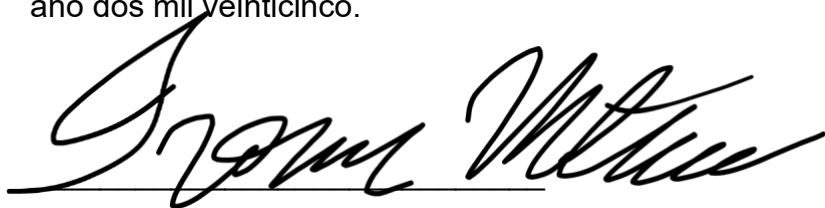
ANEXOS

DECLARACIÓN JURADA

Yo **Ivonne Regina Matamoros Castillo**, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número **155830100807** egresado de la carrera de **Medicina y Cirugía** de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercebido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de **Licenciatura en Medicina y Cirugía**, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado:

“Helicobacter Pylori en adultos con enfermedad cardiovascular relacionado con riesgo de aterosclerosis. Revisión sistemática. 2015-2025”, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

En fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los 31 días del mes de julio del año dos mil veinticinco.



Firma del estudiante

Cédula: 155830100807

CARTA DEL TUTOR

La Unión, 1 de agosto de 2025

Señores
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante **IVONNE REGINA MATAMOROS CASTILLO** con la identificación número **155830100807** ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“HELICOBACTER PYLORI EN ADULTOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR RELACIONADO CON RIESGO DE ATEROSCLEROSIS. REVISIÓN SISTEMÁTICA 2015- 2025”** la cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	26%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	19%
	TOTAL		93%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente,



Firmado digitalmente por
JEFFREY ANTONIO JACOBO
ELIZONDO (FIRMA)
Fecha: 2025.08.01 13:43:37
-06'00'

Dr. Jeffrey Antonio Jacobo Elizondo
1-1264-0613
Cód. MED12897

CARTA DEL LECTOR

San José, 08 de agosto de 2025

Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados señores:

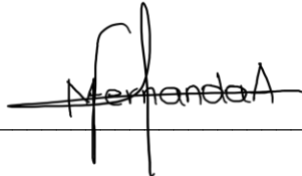
El estudiante **IVONNE REGINA MATAMOROS CASTILLO**, cédula de identidad número **155830100807**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“HELICOBACTER PYLORI EN ADULTOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR RELACIONADO CON RIESGO DE ATEROSCLEROSIS. REVISIÓN SISTEMÁTICA 2015 - 2025”**.

El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones esenciales correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,

Dra. María Fernanda Álvarez Pineda



Céd. 2-0721-0894
Cód. 15636

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, 8 de agosto, 2025

Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) **Ivonne Regina Matamoros Castillo** con número de identificación 155830100807 autor (a) del trabajo de graduación titulado **HELICOBACTER PYLORI EN ADULTOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR COMO FACTOR DE RIESGO PARA ATEROSCLEROSIS. REVISIÓN SISTEMÁTICA 2015-2025** presentado y aprobado en el año 2025 como requisito para optar por el título de **Licenciatura en Medicina y Cirugía**; Si autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



Ivonne Matamoros Castillo
155830100807

**ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las “Condiciones de uso de estricto cumplimiento” de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.