



Universidad de la Sierra Sur

Prevalencia de *Helicobacter pylori* asociada con factores socioeconómicos y dietéticos en población adulta de comunidades rurales de la Costa de Oaxaca

TESIS

Para obtener el título de:
Maestro en Salud Pública

Presenta:

L.N. José Agliberto Díaz Rodríguez

Bajo la dirección de
Dr. Nemesio Villa Ruano

Co-directora: Dra. Elvia Becerra Martínez

Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, diciembre de 2018.

Tesis presentada en Examen de Grado el
14 de diciembre de 2018, ante el siguiente Jurado:
Presidente: Dra. María Alejandra Sánchez Bandala
Secretario: Dr. Hady Keita
Vocal: Dr. Nemesio Villa Ruano
Suplente: Dr. José Cutberto Hernández Ramírez
Suplente: Dra. Araceli Hernández Flores

Dedicatoria

A los amores de vida: Yatziri, Daly y a mis padres

Yatzi, gracias por haber llegado a mi vida y ser la razón para esforzarme y ser mejor cada día.

Daly, gracias por el apoyo incondicional, por alentarme y estar conmigo en situaciones buenas y malas, por darme fuerzas para continuar superándome día a día.

Mamá, gracias por todo el amor que me das y por los sacrificios que hiciste para ayudarme a cumplir mis sueños, nunca podré pagártelos. Sin embargo, comparto contigo la alegría de mis logros.

Papá, siempre estaré agradecido por la dicha de ser tu hijo, gracias por el apoyo y los sabios consejos. Donde quiera que estés, te comparto mis logros.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico brindado con la beca de Manutención y beca Mixta (457156 y 291211).

Al Dr. Nemesio Villa Ruano, por la orientación y seguimiento continuo durante la realización de este trabajo y sobre todo por la motivación, el gran apoyo y los conocimientos otorgados.

A la Universidad de la Sierra Sur por las facilidades otorgadas durante mis estudios de maestría.

También manifiesto mis sinceros agradecimientos a la Dra. Elvia Becerra Martínez por el apoyo brindado durante la estancia de investigación que realicé en el Centro de Nanociencias y Micro y nanotecnologías perteneciente al Instituto Politécnico Nacional.

Asimismo agradezco al Dr. Sergio Alberto Ramírez García y a la Dra. Ruth Ana María González Villoria por la orientación metodológica durante la realización de este trabajo de investigación.

RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: En México la prevalencia de infección por *H. pylori* oscila entre 60-80% y está asociada con factores socioeconómicos y dietéticos. *H. pylori* es un factor de riesgo para desarrollar gastritis aguda y crónica, úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico. El tratamiento farmacológico de dichas morbilidades genera gastos económicos al Estado y a las familias. Además el patógeno ha adquirido resistencia a antibióticos como metronidazol, claritromicina y amoxicilina. Recientemente, las investigaciones se han enfocado en metabolitos contenidos en plantas y frutos como alternativa de bio-control y de esta manera coadyuvar al tratamiento médico.

Objetivo: Determinar la prevalencia de *H. pylori* y los factores socioeconómicos y dietéticos asociados así como evaluar el efecto de extractos de frutos silvestres consumidos en comunidades rurales de la región Costa de Oaxaca sobre el crecimiento *in vitro* del patógeno. **Material y métodos:** Estudio transversal que involucró a 107 personas adultas a los cuales se les realizó la identificación molecular de *H. pylori* mediante PCR y los factores sociodemográficos y dietéticos asociados. La evaluación del efecto inhibitorio *in vitro* de los extractos acuosos y etanólicos se realizó mediante difusión en disco y microdilución en caldo con resazurina. El perfil químico del extracto etanólico se llevó a cabo mediante HPLC/MS. **Resultados:** La prevalencia de *H. pylori* fue del 76% y resultaron como factores de riesgo el sexo, la baja escolaridad, edad mayor de 41 años, deficientes servicios en la vivienda, ingesta de carnes rojas y alimentos industrializados. El dolor epigástrico y el reflujo gastroesofágico resultaron como predictores de la presencia del patógeno. El extracto etanólico de *C. xalapensis* mostró MIC's de 345.7 µg/mL y de 425.7 µg/mL para las cepas ATCC 43504 y J99, respectivamente. En el extracto se identificaron a la cianidina-3,5-diglucósido, cianidina-3-O-glucósido y cianidina-3-O-rutinosido. **Conclusiones:** La prevalencia de *H. pylori* fue elevada y estuvo asociada con factores sociodemográficos y dietéticos. *C. xalapensis* un fruto endémico consumido con baja frecuencia en la región Costa de Oaxaca mostró un efecto antibacteriano posiblemente al contenido de cianidinas, siendo una probable alternativa para el tratamiento antibacteriano.

Palabras Claves: Factores socioeconómicos y dietéticos, *Helicobacter pylori*, fitoquímicos, inhibición *in vitro*.

ABSTRACT

Introduction: In Mexico, the prevalence of *H. pylori* infection ranges between 60-80% and is associated with socioeconomic and dietary elements. *H. pylori* is a risk factor for developing acute and chronic gastritis, gastroduodenal ulcers and gastric cancer. The pharmacological treatment of said morbidities generates economic expenses to the State and to the families. In addition, the pathogen has acquired resistance to antibiotics such as metronidazole, clarithromycin and amoxicillin. Recently, research has focused on phytochemicals contained in plants and fruits as an alternative to biocontrol and thus a contribution to medical treatment. **Objective:** To determine the prevalence of *H. pylori* as well as the socioeconomic and dietary factors associated with it. Also, to evaluate the effect of wild fruit extracts consumed in rural communities of the Costa de Oaxaca region on the *in vitro* growth of the pathogen. **Materials and methods:** A cross-sectional study that involved 107 adults who underwent molecular identification of *H. pylori* by PCR and associated sociodemographic and dietary factors. The evaluation of the *in vitro* inhibitory effect of the aqueous and ethanolic extracts was carried out by disk diffusion and microdilution in broth with resazurin. The chemical profile of the ethanolic extract was carried out by HPLC/MS. **Results:** The prevalence of *H. pylori* was 76% with gender, low education level, age over 41 years, deficient housing services, intake of red meats and industrialized foods as risk factors. Epigastric pain and gastroesophageal reflux were predictors of the presence of the pathogen. The ethanolic extract of *C. xalapensis* showed MIC's of 345.7 µg/mL and of 425.7 µg/mL for the strains ATCC 43504 and J99, respectively. In the extract, cyanidin-3,5-diglucoside, cyanidin-3-O-glucoside and cyanidin-3-O-rutinoside were identified. **Conclusions:** The prevalence of *H. pylori* was high and was associated with sociodemographic and dietary factors. *C. xalapensis* an endemic fruit consumed with low frequency in the region Costa de Oaxaca showed an antibacterial effect due to the content of cyanidins, being a possible alternative for its treatment.

Keywords: Socioeconomic and dietary factors, *Helicobacter pylori*, phytochemicals, *in vitro* inhibition.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO 1. ANTECEDENTES	4
1.1. Prácticas alimentarias comunitarias	4
1.2. Infección por <i>H. pylori</i>	6
1.2.1. Factores de patogenicidad	6
1.2.2. Vías de transmisión y epidemiología.....	7
1.2.3. Patogenia de la infección por <i>H. pylori</i>	8
1.2.4. Diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i>	9
1.3. Infección por <i>H. pylori</i> , factores socioeconómicos y dietéticos asociados.....	10
1.4. Tratamiento farmacológico de <i>H. pylori</i> y su resistencia bacteriana.....	12
1.5. Extractos de plantas y frutos con actividad inhibitoria del crecimiento <i>in vitro</i> contra <i>H. pylori</i>	14
CAPITULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
CAPITULO 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	18
3.1. Justificación.....	18
3.2. Objetivo general	19
3.3. Objetivos específicos	19
3.4. Hipótesis.....	19
CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS	20
4.1. Diseño metodológico y alcance del estudio.....	20
4.2. Planteamiento de la hipótesis estadística.....	20
4.3. Delimitación y descripción de la unidad de análisis.....	20
4.4. Criterios de inclusión	21
4.5. Operacionalización de variables.....	21

4.6. Procedimiento	23
4.6.1. Detección molecular de <i>H. pylori</i> en heces.	24
4.6.2. Recolección del material vegetal.....	25
4.6.3. Elaboración de extractos.....	25
4.6.4. Cultivo de <i>H. pylori</i>	26
4.6.5. Determinación <i>in vitro</i> de la actividad inhibitoria por difusión en discos.....	26
4.6.6. Determinación <i>in vitro</i> de la actividad inhibitoria por microdilución en caldo con resazurina	26
4.6.7. Perfil químico del extracto etanólico de <i>C. xalapensis</i> por HPLC/MS.	27
4.7. Análisis estadísticos	27
4.8. Consideraciones éticas y de bioseguridad	28
CAPITULO 5. RESULTADOS	29
5.2. Prevalencia de <i>H. pylori</i> en población rural de la Costa de Oaxaca	36
5.3. Prevalencia de <i>H. pylori</i> , factores socioeconómicos y dietéticos asociados	41
5.4. Inhibición del crecimiento <i>in vitro</i> de <i>H. pylori</i> por extractos etanólicos y acuosos	44
5.5. Perfil químico del extracto etanólico de <i>C. xalapensis</i> por HPLC/MS	49
CAPITULO 6. DISCUSIÓN.....	53
6.1. Caracterización de factores sociodemográficos y hábitos de alimentación.....	53
6.2. Prevalencia de <i>H. pylori</i> en población rural de la Costa de Oaxaca.....	54
6.3. Asociación de infección por <i>H. pylori</i> con factores socioeconómicos y dietéticos	56
6.4. Inhibición del crecimiento <i>in vitro</i> de <i>H. pylori</i> por extractos etanólicos y acuosos.....	60

6.5. Perfil químico del extracto etanólico de <i>C. xalapensis</i> por HPLC/MS	62
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
ANEXOS	77

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1	Definición conceptual y operacional de las variables investigadas.....	22
Tabla 2	Frecuencias relativas y porcentuales de los elementos socioeconómicos de la población rural de la costa de Oaxaca, 2017.....	30
Tabla 3	Frecuencias relativas y porcentuales de las características de la vivienda en poblaciones rurales de la costa oaxaqueña, 2017.....	30
Tabla 4	Frecuencias relativas y porcentuales de síntomas de dispepsia en la población rural de las costa oaxaqueña, 2017.....	32
Tabla 5	Frecuencia relativas y porcentuales de los grupos de alimentos consumidos en población rural de la costa de Oaxaca, 2017.....	33
Tabla 6	Frecuencia relativa y porcentual del consumo de frutos silvestres.....	34
Tabla 7	Asociación entre la prevalencia de <i>H. pylori</i> y factores socioeconómicos en población rural de la Costa de Oaxaca.....	41
Tabla 8	Asociación entre la prevalencia de <i>H. pylori</i> y los servicios básicos de la vivienda en población rural de la Costa de Oaxaca.....	42
Tabla 9	Asociación entre la prevalencia de <i>H. pylori</i> con los factores dietéticos.....	43
Tabla 10	Asociación entre la prevalencia de <i>H. pylori</i> con los síntomas de dispepsia en la población rural de la Costa de Oaxaca.....	44
Figura 1	Porcentaje de las razones para no consumir los frutos silvestres en la población rural de la Costa de Oaxaca.....	35
Figura 2a	Detección molecular de <i>H. pylori</i> en muestras fecales de la población adulta de comunidades rurales de la Costa de Oaxaca.....	36
Figura 2b	Detección molecular de <i>H. pylori</i> en muestras fecales de la población adulta de la Costa de Oaxaca, 2017.....	37
Figura 3	Prevalencia de <i>H. pylori</i> y factores sociodemográficos en población rural de la Costa de Oaxaca, 2017.....	38
Figura 4	Prevalencia de <i>H. pylori</i> y servicios básicos en la vivienda en	

	población rural de la Costa de Oaxaca, 2017.....	39
Figura 5	Prevalencia de <i>H. pylori</i> y los hábitos de alimentación en población adulta de la Costa de Oaxaca, 2017.....	40
Figura 6	Determinación <i>in vitro</i> de la actividad inhibitoria por difusión en discos.....	45
Figura 7	Determinación <i>in vitro</i> de la actividad inhibitoria por microdilución en caldo con resazurina.....	46
Figura 8	Regresión lineal simple de la inhibición del crecimiento de <i>H. pylori</i> J99 por el extracto etanólico de <i>C. xalapensis</i>	48
Figura 9	Regresión lineal simple de la inhibición del crecimiento de <i>H. pylori</i> ATCC 43504 por el extracto etanólico de <i>C. xalapensis</i>	48
Figura 10	Perfil químico de extracto etanólico de <i>C. xalapensis</i> por HPLC/MS.....	49
Figura 11	Espectro de masas y de masas/masas de la cianidina-3,5-diglucósido.....	50
Figura 12	Espectro de masas y de masas/masas de la cianidina-3-O-glucósido.....	51
Figura 13	Espectro de masas y de masas/masas de la cianidina-3-O-rutinósido.....	52

INTRODUCCIÓN

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2012) reporta que la mitad de la población oaxaqueña está ubicada en el nivel socioeconómico más bajo, el 11% de las viviendas tiene piso de tierra y cerca del 3% no cuenta con energía eléctrica (1). En Oaxaca el 66% de su población vive en condiciones de pobreza con un índice alto a muy alto de marginación (1). A pesar de las situaciones anteriores, las localidades rurales de la Costa y Sierra Sur de Oaxaca han aprendido a utilizar los recursos vegetales existentes, desarrollando así prácticas alimentarias y medicinales como el consumo de frutos y otros vegetales silvestres (2). A pesar de que estas prácticas se transmiten generacionalmente, recientemente en la población joven comienza a olvidarse ya sea por el desconocimiento de las propiedades terapéuticas y por la mayor disponibilidad de alimentos industrializados. También este efecto está dado principalmente por el cambio generacional y la globalización. Aunado a lo anterior, estos recursos silvestres carecen en su mayoría de información científica para recomendar su consumo (2).

Desde la antigüedad, en las comunidades rurales de México se han empleado las plantas silvestres y sus frutos con propósitos terapéuticos, es decir, se han generado conocimientos etnobotánicos para controlar y tratar síntomas como el reflujo gastroesofágico y dolor epigástrico. Dichos síntomas podrían corresponder a la gastritis y úlcera gástrica, asociadas con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (3). De las plantas con efecto inhibitorio sobre el crecimiento *in vitro* de *H. pylori* más utilizadas sobresalen las especies de *Castella tortuosa*, *Amphipterygium adstringens*, *Ibervillea sonora*, *Pscidium decompositum*, *Krameria erecta* y *Selaginella lepidophylla* (4). El arándano (*Vaccinium macrocarpon*), ajo (*Allium sativum*) y el jengibre (*Zingiber officinale*) también poseen acción inhibitoria contra *H. pylori*, actuando sobre la adhesión, el bloqueo de la formación de las biopelículas, así como actividad antioxidante y anticancerígena como valor agregado. La supresión de la proliferación celular debido a las altas concentraciones de antocianinas, la inhibición de la ureasa,

la inhibición de la adhesión de *H. pylori* al moco gástrico humano son otros factores que coadyuvan a regular el crecimiento del patógeno (5).

La prevalencia de infección por *H. pylori* en países subdesarrollados está asociada con malas prácticas higiénicas, factores socioeconómicos y dietéticos (5). La infección predispone el desarrollo de gastritis crónica, úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a mucosas (6,7). Por otra parte, se ha demostrado una correlación entre la infección y presencia de anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B₁₂, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus, enfermedades hepatobiliares, cardiovasculares y pancreáticas (6). Ya que al invadir y dañar la mucosa gástrica *H. pylori* interfiere con los procesos de digestión y absorción de nutrientes indispensables para la nutrición humana.

Las morbilidades asociadas con *H. pylori* afectan la salud del ser humano y generan repercusiones económicas, sociales y laborales (8) ya que el paciente deja de generar ingresos para la familia y por el contrario el tratamiento farmacológico le origina gastos económicos. Por lo cual, ponen en riesgo la viabilidad financiera, la capacidad de respuesta de los servicios de salud y causan vulnerabilidad individual, familiar y social de quienes las padecen (8). Esta investigación determinó la prevalencia de *H. pylori* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) así como los factores socioeconómicos y dietéticos asociados con la infección. De los hábitos dietéticos se eligieron los frutos silvestres consumidos en esa región y se evaluó el efecto sobre el crecimiento *in vitro* en dos cepas atenuadas de *H. pylori* de los extractos etanólicos y acuosos de estos frutos. Los frutos que se consumen en esta región de Oaxaca provienen de *Ardisia compressa*, *Conostegia xalapensis*, *Saurauia serrata*, *Monstera deliciosa*, *Bromelia karatas*, *Syzygium jambos*, *Gonolobus sp*, *Hymenaea courbaril*, *Diospyros digyna* y *Acrocomia mexicana*. Estos recursos vegetales se utilizan de manera empírica para tratar diversos padecimientos. El estudio sobre el perfil químico y la actividad biológica de estos frutos es altamente requerido.

El presente trabajo principia con los antecedentes de los estudios y evidencias empíricas relevantes desarrolladas respecto a la prevalencia de infección por *H. pylori*, los factores socioeconómicos y dietéticos asociados así como el empleo de extractos de plantas y frutos como alternativa de bio-control. También se plantea el problema inicial del objeto de estudio apoyándose del análisis teórico para justificar la pertinencia e importancia de este proyecto. Incluye adicionalmente el plan sistematizado de los procedimientos y herramientas utilizadas. Los hallazgos se presentan apoyándose de la estadística descriptiva e inferencial en orden a los objetivos planteados y la discusión con el estado del arte del objeto de estudio. Finalmente se emiten conclusiones y recomendaciones respecto a los principales hallazgos.