



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“CUANTIFICACIÓN DE IgG ANTI-PYLORI EN PACIENTES CON GASTROSCOPIA POSITIVA DEL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA EN EL PERÍODO FEBRERO – AGOSTO 2010”

Tesis previa a la obtención del título
de Bioquímico Farmacéutico

Autor:

Paulo Roberto Robles Arévalo

Directora:

Dra. Katherine Acurio

LOJA - ECUADOR

2011

CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS

Yo, Paulo Roberto Robles Arévalo, declaro conocer y aceptar la disposición del artículo 67 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigadores, trabajos científicos o teóricos o tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.

Paulo Robles A.

AUTOR

Dra. Katherine Acurio

TUTOR

CERTIFICADO DE REVISIÓN DEL AUTOR

La **Dra. Katherine Acurio Paez**, Directora de la Unidad de Medicina Familiar de la Universidad Técnica Particular de Loja, en su calidad de TUTOR del trabajo de investigación denominado “CUANTIFICACIÓN DE IgG ANTI-PYLORI EN PACIENTES CON GASTROSCOPIA POSITIVA DEL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA EN EL PERÍODO FEBRERO – AGOSTO 2010” por el estudiante Paulo Robles Arévalo de la Carrera de Bioquímica y farmacia.

CERTIFICA:

Que el mencionado profesional en formación, después de un proceso continuo y final de evaluación de su trabajo, se encuentra apto para sustentar el informe del mismo.

Y para que coste a los efectos oportunos, firmo la presente en Loja- Ecuador, el primer día del mes de Marzo del Dos mil once.

Dra. Katherine Acurio Paez

CERTIFICADO DE AUTORIA

Todas las opiniones y los resultados obtenidos en el presente estudio son de absoluta responsabilidad de el autor.

Paulo Roberto Robles Arévalo

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres por toda una vida de esfuerzos, apoyo y amor dedicada a sus hijos, para hacer de mí un mejor hombre.

Paulo R. Robles Arévalo

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Eduardo Aguirre por el apoyo brindado a lo largo del desarrollo del proyecto, a todo el personal del Laboratorio de patología del Hospital Isidro Ayora por su desinteresada ayuda en el desarrollo del proyecto, a la Dra. Katherine Acurio que me brindó sus conocimientos para la realización del presente proyecto, y al Bq. Freddy Castillo por su gran ayuda en el análisis estadístico.

EL AUTOR

CONTENIDO

CERTIFICACIÓN DE CESIÓN DE DERECHOS	ii.
CERTIFICACIÓN DE REVISIÓN DEL TUTOR	iii.
CERTIFICACIÓN DE AUTORIA	iv.
DEDICATORIA	v.
AGRADECIMIENTO	v.
CONTENIDO	vi.
ARTÍCULO	vii.
1. PROPÓSITO Y COMPONENTES	1
1.1 Fin del proyecto	2
1.2 Propósito del proyecto	2
1.3 Componentes del proyecto	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.	3
2.1 INTRODUCCIÓN.	4
2.2 ANTECEDENTES.	6
2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL HELICOBACTER PYLORI	6
2.2.1.1 Prevalencia	6
2.2.1.2 Prevalencia en Ecuador	7
2.2.1.3 Vías de contagio	7
2.2.2 ESTRUCTURA, PATOGENIA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL HELICOBACTER PYLORI	8
2.2.2.1 Estructura	8
2.2.2.2 Biología Molecular	9
2.2.2.3 Patogenia	9
2.2.2.4 Respuesta inflamatoria	11
2.2.3 CONSIDERACIONES CLÍNICAS	12
2.2.3.1 Gastritis	13
2.2.3.2 Úlcera péptica	13
2.2.3.3 Cáncer gástrico	14
2.2.3.4 Linfoma gástrico tipo MALT	14
2.2.3.5 Manifestaciones extradigestivas	15
2.2.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI	16
2.2.4.1 Métodos no invasivos	16
2.2.4.1.1 Serología	16
2.2.4.1.2 Test de la úrea en aliento	17
2.2.4.1.3 Antígeno en heces	17
2.2.4.1.4 Reacción en cadena de polimerasa (PCR)	17
2.2.4.2 Métodos invasivos	18
2.2.4.2.1 Histología y citología	18
2.2.4.2.2 Test de ureasa.	18
2.2.4.2.3 Cultivo.	18

2.2.5 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI	20
2.2.5.1 Líneas de tratamiento	20
2.2.5.2 Resistencia bacteriana	21
3. MATERIALES Y MÉTODOS	22
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS	26
4.1 RESULTADOS	27
4.2 ANÁLISIS	38
5. CONCLUSIONES	43
6. RECOMENDACIONES	45
7. BIBLIOGRAFÍA	47
8. ANEXOS	52
Anexo 1	53
Anexo 2	54
Anexo 3	55
Anexo 4	56
Anexo 5	57

IgG ANTI-PYLORI QUANTIFICATION IN PATIENTS WITH POSITIVE GASTROSCOPY FROM ISIDRO AYORA GENERAL HOSPITAL FROM LOJA CITY IN THE PERIOD FEBRUARY – AUGUST 2010

Paulo Robles Arévalo¹, Katherine Acurio Paez¹, Eduardo Aguirre².

¹ Biochemistry and Pharmacy School Universidad Técnica Particular de Loja S/N San Cayetano Alto

² Isidro Ayora General Hospital

Summary

Helicobacter pylori discovering has put forward that this bacterium colonizes gastric mucous and it constitutes the most common casual agent with sickness related with stomach (Pajares 2006). An alternative of diagnostic methods is serology which adjusts to our reality, and base on accessibility of tests, and efficiency it looks for the cost benefit in order to offer the most adequate treatment to patients. The objective of this study is to determine the diagnostic efficiency of IgG serology to *H. pylori*, epidemiologic factors which predispose the infection and the cutting point to local population. In the serologic study were evaluated 150 patients, 100 patients presented infection by *H. pylori* and 50 didn't present the infection. Histology was used as ideal standard to obtain efficiency parameters and the curve of performance for IgG. The cutting point was established in 20ul/ml with a sensibility and specificity of 97.51% and 85.71% respectively. Serology is a valuable tool to *H. pylori* infection diagnosis in populations where prevalence is high, because of its low cost and easy realization, a result with a value superior to cutting point suggests with mayor efficiency that patient presents infection by *pylori H.*

Key words: *H. pylori*, serology, epidemiologic factors, cutting point.

1. INTRODUCTION

Helicobacter pylori discovered in 1983 by Warren and Marshall (Pajares 2006) *Helicobacter pylori* has put forward that this bacterium colonizes gastric mucous and it constitutes the most common casual agent with sickness related with stomach (Pilco *et al* 2006). *H. pylori* is a gram-negative, curve, spiral, mobile, flagellated and micro-aerophilic bacillus (Coronel *et al* 2006). In is in the soft sticky mass that covers stomach mucous, producing inflammation and other gastric pathologies.

The infection with *H. pylori* is associated with a 70% chronic active gastritis cases, with 90% of duodenal ulcers (Rivas, Hernández 2000), more than 80% of gastric ulcers; and with 60% of patients with gastric cancer (Rojas *et al* 2004).. Also, infection by *H. pylori* has been recognized as the principal pathogenic factor in gastric lymphoma of lymphoid tissue associated to MALT mucosa (Albornoz 2003).

Infection by *H. pylori* is the most frequent infection of human species and infects approximately to half of world population (Ramos, Sánchez 2009). Colonization by *H. pylori* seems to be beard upon specific genetic and environmental factors; and virulence (Bravo *et al* 2003). Its prevalence increases with age (Pilco *et al* 2006), it varies noticeably among different nations, and including among population groups inside a same country, this variation is related with social economical level of inhabitants and in a less clear way, with genetic, racial and cultural factors (Ramírez, Sánchez 2009).

The techniques to *H. pylori* diagnosis are divided in invasive and no invasive techniques (Bravo, *et al* 2008). Inside no invasive techniques, we find serology which is a little invasive technique, it is easy to use, ready to reproduce and economic (Moncayo *et al* 2006). High digestive endoscopy is the most sensible and specific study (Bravo *et al* 2008).

It is very important to know advantages and disadvantages of methods of diagnosis; the basic principle is that it has a little sense to subject patients to uncomfortableness and cost of some tests if the result in the identification of the bacteria is similar and it is not going to influence in treatment (Añez *et al* 2006). The frequency of infection is increased in undeveloped countries, in people from low socio economic level (Paniagua *et al* 2009); our country doesn't escape from this reality. Taking into account the diversity of methods to identify the infection with *H. pylori*. it's important to recognize which one fits to our reality, and based on accessibility of tests, and of course efficiency it's looked for the cost benefit in order to give the adequate treatment to patients.

This investigation has as objective to determine anti pylori IgG titles in patients with positive gastric biopsies at Isidro Ayora General Hospital from Loja city in period February-August 2010, to probe

the level of confidence of serologic study, using gastric biopsies as a gold test used in gastro duodenal pathologies.

2. MATERIALS AND METHODS

It was made a prospective descriptive study to the analysis of a serologic diagnostic test for this was included those patients who assisted to Isidro Ayora Regional Hospital from Loja city, they were directed to Gastroscopy Services because they presented dyspeptic symptoms and *H. pylori* was investigated in them. The study was made between February and August from 2010.

A total of 150 patients were included in the study, serologic tests were applied to these patients to determine *pylori H.* through determination of IgG sericeous antibodies.

From which, 100 patients presented infection by *H. pylori* with gastric biopsies positive and 50 didn't present antecedents of infection by *pylori H.* 10 patients with gastric biopsies negative

and 40 who didn't present antecedents, neither infection symptoms and where after was strengthened the absence of infection by *H. pylori* in their clinic history.

There was not discrimination by sex and there were excluded those patients younger of 13 years or those who have reported antibiotics ingestion to get rid of *H. pylori* recently.

High endoscopy was made with GIF XQ20 Olympus equipment and histopathologic parameters were given according to Sidney classification.

All patients included in the study gave their consent to participate in the investigation which had Isidro Ayora Hospital's Ethic Committee approval. Diagnostic methods were standardized in all patients. For serologic test, it was used ImmunoComb® II Helicobacter pylori IgG commercial Kit from ORGENICS-Israel commercial house, to quantitative and differential determination of specific IgG against *H. pylori* and they

were made according to manufacturers' specifications.

The statistic analysis was made with MedCalc (Analyze-it Software, Ltd 2002-2008) software; from ROC curve analysis was obtained the diagnostic efficiency curve from IgG with the area under the curve. It is permitted to know the level of reliability that serologic study has using histology as ideal standard, determining specific parameters as sensibility, specificity and cutting point to validate results.

3. RESULTS AND ANALYSIS

Provided incidence of infection by *H. pylori* at world level (Torres *et al* 2008), numerous studies have focused in efficient diagnosis techniques to detect this bacterium. Serology is among them, it posses the advantage of giving a quick result, of easy realization, great availability, reproducibility and low cost, which had carried out to be used fully at infection by *H. pylori* diagnosis and different studies made suggest that its

efficiency is superior than 90%; the serology fulfillment varies considerably according to prevalence and epidemiologic characteristics of each population, according to De Arruda *et al* 2001 serologic variability depends on genetic factors from guests among different populations rather than antigenic differences, and this for its part depends on characteristics in natural history of the infection and associated sicknesses.

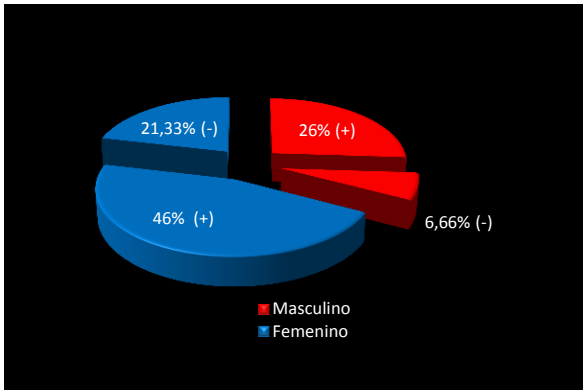
In the study were included a total of 150 patients, 49 men (32.66%) and 101 women (67.33%), with an average of 47.37 age (range between 17 to 84 years).

From 150 patients, 100 (66.66%) presented positive gastric biopsies, let's say they presented infection by *H. pylori* and 50 (33.33%) didn't present infection by *H. pylori* from 50, 10 patients presented negative gastric biopsies.

From the total of 150 patients where the study was made, 108 patients presented

IgG antibodies against *pylori H.* presenting a zero prevalence of 72%.

The most important epidemiologic consideration is that prevalence depends on social, economic and cultural factors, from each population group (Gómez *et al* 2004). From 150 patients of investigation, 101 were women (67.33%) from which 69 were zero positive and 49 (32.66%) were men from which 39 were zero positives. Men presented mayor grade of zero positivity, inside male population group, 79.59% of zero positivity for men, in front of 68.31% of zero positivity for women. Although in general the majority of zero positives in general population was female, represented by 46% of total population (graphic N° 1). There wasn't shown a zero prevalence of infection by *pylori H.* according to patients gender, according to Bravo *et al* 2000 there are not considerable evidences of a mayor distribution of infection by *H. pylori* according to population gender.



Graphic N° 1 Seroprevalence to *H. pylori* according to gender

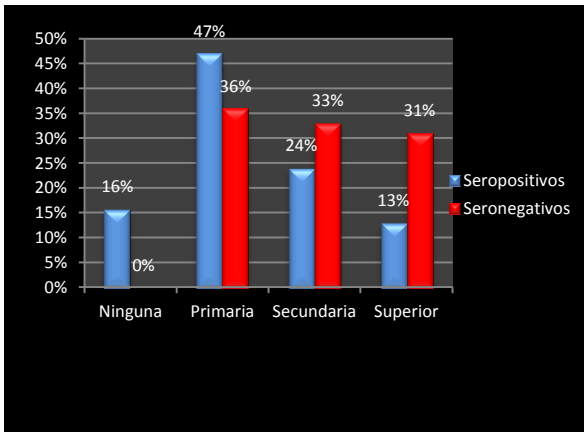
The infection is principally acquired in childhood and infection rate increases with age; while around 10% of individuals younger than 30 years are infected, that numerical character ascends to 60% in older than 60 years old (Añez *et al* 2006). Analyzing zero positivity by groups of age, we see that comparing group from 21 to 30 years with the group of 51 to 60 years, it's evident a very considerable increase in prevalence, which is coherent with other studies, that find great prevalence to older age; as it is shown in chart N°1. Serologic tests can't distinguish between active infection or inactive (Bravo *et al* 2000), and the increment depends on age in seropositivity group it could depend on accumulation of a

chronic infection (Añez *et al* 2006), therefore not all individuals who are seropositive have significant infection by *H. pylori*

Grupos de edad	(+)	(-)	Total	Seroprevalencia (%)
11-20	2	3	5	40
21-30	11	10	21	52.38
31-40	13	7	20	65
41-50	22	8	30	73.33
51-60	32	10	42	76.19
61-70	18	4	22	81.81
71-80	9	0	9	100
81-90	1	0	1	100
Total	108	42	150	

Chart N° 1 Serologic state and seropositivity to *pylori H.* according to age group.

Analyzing seroprevalence according to level of education, there is a considerable percentage of seropositives which didn't receive any kind of education and the individuals seronegative in general have a better grade of education than the seropositive individuals (graphic N°2), this description concurs with Moreira *et al* who suggests that principal factors that predispose to an infection by *H. pilory* are consequence of an inadequate education and two studies corroborated that.



Graphic N°2. Zeroprevalence to *H. pylori*, according to level of education.

The difference of zeroprevalence of infection by *H. pylori* according to actual place of precedence or residence was not significant in this study, that's the reason that it's not possible to say that there was incidence in zero prevalence according to place of precedence, Gómez *et al* 2004 considers that principal epidemiologic characteristics to have in consideration, are social, economic and cultural factors from each population group.

To obtain sensibility, specificity and cutting point from serologic study, was used ROC curve analysis and the corresponding area under curve (AUC),

as statistic index of utility. Serologic study presented a cutting point 20 *ul/ml* where sensibility value was 97.51% and specificity 85.71% (AUC=0.93), IC (0.864-0.969; p=0.0001). These data concord with hoped efficiency to serologic tests according to Ortiz *et al* 2005, who establishes sensibility ranges to serologic tests of 90-100% and specificity of 76-96%.

The comparison of serologic study with histological one puts in evidence that serologic study shows a good diagnosis to determine the presence of *H. pylori* infection, because from 100 patients who presented infection, 6 patients were zero negatives and a minor diagnosis to exclude the presence of infection by

H. pylori, because from 50 patients who didn't present infection, 14 patients were zero positives.

Serologic study doesn't present an acceptable diagnosis to determine intensity of infection in the majority of cases; because there was presented a

great number of cases of patients where results of serologic quantification of IgG antibodies against *H. pylori* differed in intensity of diagnosed infection by histological results, as it is shown in chart N°2.

According to studies made by Bravo *et al* 2000, comparison of histological study with serologic study, shows presence of specific antibodies to *H. pylori*, in special in infected patients, reveal a correlation with histological demonstration of this bacterium and the grade of positivity. Also the index of serologic absorption of IgG antibodies against *H. pylori* is correlated with colonization by *H. pylori*.

SEROLOGY	HISTOLOGY			
	Negative (-)	Scarce (+)	Some (++)	Numerous (+++)
Negative < 20 ul/ml	3	4	2	0
Low > 20-40 ul/ml	3	9	3	0
Medium 60-90 ul/ml	3	17	22	4
High > 120 ul/ml	1	7	17	15

Chart N° 2. Quantification of IgG antibodies against *H. pylori*, according to infection intensity comparing with histological results.

Diminishing of diagnostic specificity could be because with frequency are prescribed previously antibiotics without reporting to common infections as superior breathings and infections of urinary stretch that as in the case of metronidazol and claritromicina eradicate *pylori H* in 17-20% of patients (Moreira *et al* 2008), that diminishing can be also due to infection will be recently or that patient has a poor immunologic response.

Other conditions which could diminish specificity is the presence of agents that alter gastric mucous producing sore, bacterial unequal distribution and alteration of urease activity. Agents as bismuth compounds, inhibitors of protons bomb (Moreira *et al* 2008) and plaster effect in gastric biopsies; that difficult histological detection of *H. pylori*.

According to an investigation made by Zapatier *et al* 2007 in Guayaquil city, serologic tests show great benefits in population groups highly sensible, because it permits to catch the great

quantity of genuine positives and a negative result can moderately exclude the infection.

This investigation, was developed with a population with high prevalence of infection by *pylori H*, because 100 patients from the study were positive to gastric biopsies. The serologic study presented a good diagnostic sensibility, but its diagnostic specificity was low.

In a population with high prevalence of infection by *pylori H*, as in our environment, it is better to diagnose healthy patients as infected, rather than trump in the diagnoses in infected patients. Since according to an investigation made by Zapatier *et al* 2007 in Guayaquil city the treatment to eradicate *pylori H* is not dangerous to health of healthy patients who are subdued to it and posterior improvement to eradication is considerable in infected patients.

4. CONCLUSIONS

Serology is a valuable tool to infection by *H. pylori* diagnosis in populations where prevalence is high, especially because of its low cost and easy execution.

Serologic technique presented a sensibility and specificity of 97.51% and 85.71% respectively, with a cutting point of 20 *ul/ml*.

Infection rate increases with age, this reflects an accumulation of a chronic infection.

An inadequate education and health conditions how people live are factors that predispose to acquire infection by *H. pylori*

A result with a superior value to cutting point suggests with great frequency that the patient presents infection by *H. pylori*

Gratefulness

To Dr. Eduardo Aguirre who guided me with the development of the whole investigation.
To digestive endoscopy services and

pathology laboratory from Isidro Ayora Hospital of Loja city that eased me with histological results from gastric biopsies. And to Dr. Katherine Acurio who helped me checking the investigation.

References.

Albornoz V. 2003. Linfoma Gástrico MALT: Factores de riesgo y pronóstico. *Gastr Latinoam* Vol 14 N^o 3: 200-205.

Añez M, Romero g, Lizarzabal M, Rangel R, Serrano A, Latuff Z, Fernández J, 2006. Sensibilidad y especificidad de las pruebas, histología, serología, cultivo y PCR en la identificación de *Helicobacter pylori*. *Rev. Sociedad Ven Gastroen.* Volumen 60 N^o 2: 96-105.

Bravo L. Cortés A, Carrascal E, Correa P, Ordoñez N, 2000. Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* en donantes de sangre de regiones colombianas con diferencias en la mortalidad de cáncer gástrico. *Colombia Med*; 31: 122-130.

Bravo L, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García L, Bravo P, Badel A, Bravo P, 2003. *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colomb Med*; 34: 124-131.

Bravo L, Bravo J, Realpe J, Zarama G, Piazuelo M, Correa P, 2008. Fuentes de variabilidad en el diagnóstico de gastritis atrófica multifocal asociada con la infección por *Helicobacter pylori*. *Colomb Med*; 39: 58-65.

Coronel G, Latorre C Sigüencia J, Chalén M, 2006. Ultraestructura del *Helicobacter pylori* en mucosa gástrica con procesos de gastritis y úlceras pépticas. *Rev Ecuathig med trop* vol 43 – N^o 1:

De Arruda SM, Passaro DJ, Parsonnet J, 2001 Variability of serologic testing for *Helicobacter pylori* using U.S. and Peruvian antigens. *Gastroenterology*; 120:325-326.

Gómez N, Salvador A, Vargas P, Zapatier J, Álvarez J, 2004. Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en al población infantil ecuatoriana. *Rev. Gastroenterol. Perú*, 24: 230-234.

Moncayo J, Santacruz J, Álvarez A, Franco B, López M, Ángel A, Gallego M, Serrano H, 2006. Comparación de métodos diagnósticos en la infección por *Helicobacter pylori* en Quindío, Colombia. *Colomb Med*; 37: 203-212.

Ortiz M, Salazar O, Brito O, Abundis L, Garcia C, 2005. Detección de *Helicobacter pylori* en niños con los métodos de Gram, Giemsa y Warthing - Starry, inicialmente negativas con otras técnicas histológicas. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 70, Núm. 2.

Pajares J, 2006. Descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* su impacto en las enfermedades gastroduodenales. *An. R. Acad. Nac. Farm.*, 72: 139-164.

Pilco P, Payet E, Cáceres E, 2006. Cáncer Gástrico en Lima Metropolitana. *Rev. Gastroenterología Perú*, 26: 377-385.

Rivas F, Hernández F, 2000. *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. *Rev Biomed*; 11: 187-205.

Ramos A, Sánchez R, 2009. Contribución de Latinoamérica al estudio del *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam*; 39: 197-218.

Ramírez A, Sánchez R, 2009. *Helicobacter pylori* 25 años después (1983-2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 29-2: 158-170.

Torres L, Bermúdez L, Roblejo Y, Moreno A, Samada M, Cansino J, Martínez M, Sabatier C, Fando R, Hernández M, Rodríguez, 2008. Desarrollo de un método serológico propio para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* y su comparación con dos juegos comerciales. Rev. CENIC Ciencias Biológicas, Vol 39, No 2; pag: 115-122.

Zapatier J, Gómez N, Vargas P, Maya S, 2007. Valoración de la serología como método diagnóstico de *Helicobacter pylori* en la población local de la ciudad de Guayaquil. Acta Gastroenterol Latinoam Vol 37 N°2; 104-108.

PROPÓSITO Y COMPONENTES

1.1 FIN DEL PROYECTO

Contribuir al campo médico con un método de diagnóstico confiable para la infección por *H. pylori* y que haya sido validado para la población local, mejorando de esta manera el diagnóstico oportuno de la infección y por lo tanto recibir el tratamiento a tiempo, evitando de esta manera las patologías posteriores asociadas a la infección *H. pylori*

1.2 PROPÓSITO DEL PROYECTO

El propósito de la presente investigación es validar un método de diagnóstico serológico cuantitativamente ampliamente usado en el medio para infección por *H. pylori* utilizando como estándar ideal la endoscopia.

1.3 COMPONENTES DEL PROYECTO

Los resultados que se aspira obtener para lograr el propósito de la presente investigación son:

Determinar los títulos de IgG anti-*pylori* en pacientes con biopsia gástrica positiva en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja en el período Febrero-Agosto 2010, para comprobar el nivel de confiabilidad del estudio serológico, utilizando la biopsia gástrica como prueba de oro utilizada en patologías gastroduodenales.

- Conocer las características epidemiológicas de los pacientes en los cuales se realizó el estudio.
- Cuantificar los títulos de IgG anti-*pylori* en pacientes con biopsia gástrica positiva.
- Analizar y comparar los resultados obtenidos en la biopsia gástrica, como en el estudio serológico.
- Realizar punto de corte para los resultados del análisis serológico cuantitativo y comparar los resultados con un laboratorio local.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 INTRODUCCIÓN

El descubrimiento y caracterización de la bacteria en 1983, por J.R. Warren y B. Marshall, en Australia¹, no sólo provocó una revolución en la interpretación de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades gastroduodenales, sino que cambió radicalmente su terapéutica con resultados alentadores, lo que ha llevado a plantear que el *Helicobacter pylori* coloniza la mucosa gástrica y constituye el agente causal más común de la mayoría de las enfermedades relacionadas con el estómago².

Helicobacter pylori es una bacteria en forma espiral que se encuentra en el moco que recubre la mucosa del estómago, daña el tejido estomacal y duodenal, causando inflamación y otras patologías gástricas¹. La bacteria *Helicobacter pylori* tiene gran importancia debido a su implicación en la patología gastroduodenal³; su importancia ha sido tal, que a menos de dos décadas de su descubrimiento ya se conocía la secuencia de su genoma⁴.

La infección por *H. pylori* es la infección más frecuente de la especie humana e infecta aproximadamente a la mitad de la población mundial⁵. La colonización por *H. pylori* parece ser influida por factores genéticos y ambientales específicos y la virulencia⁶.

Las técnicas empleadas para el diagnóstico de *H. pylori* se dividen en técnicas invasivas y no invasivas⁷.

¹ Pajares 2006

² Pilco *et al* 2006

³ Quintana *et al* 2002

⁴ Moss, Blaser 2005

⁵ Ramos, Sánchez 2009

⁶ Bravo *et al* 2003

⁷ Bravo, *et al* 2008

Dentro de las técnicas no invasivas encontramos la serología que es una técnica poco invasiva, fácil de realizar, reproducible y económica⁸. La endoscopia digestiva alta es el estudio más sensible y específico⁷.

Es de vital importancia conocer las ventajas y desventajas de los métodos de diagnóstico, el principio básico es que tiene poco sentido someter a pacientes a la incomodidad y al costo de algunas de las pruebas si el resultado en la identificación de la bacteria es similar y no va a influenciar en el tratamiento⁹.

La frecuencia de la infección se incrementa en países subdesarrollados, en individuos de bajo nivel socio-económico¹⁰; nuestro país no escapa a esta realidad. Tomando en cuenta la diversidad de métodos diagnósticos para detectar la infección por *H. pylori*, es importante reconocer cuál de ellos se ajusta a nuestra realidad, y en base a la accesibilidad de las pruebas, y por supuesto eficacia se busca el costo beneficio con el fin de brindar a los pacientes el tratamiento adecuado.

La presente investigación tiene como objetivo determinar los títulos de IgG anti-*pylori* en pacientes con biopsia gástrica positiva en el Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja en el período Febrero - Agosto 2010, para comprobar el nivel de confiabilidad del estudio serológico, utilizando la biopsia gástrica como prueba de oro utilizada en patologías gastroduodenales.

⁷ Bravo, *et al* 2008

⁸ Moncayo *et al* 2006

⁹ Añez *et al* 2006

¹⁰ Paniagua *et al* 2009

2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL HELICOBACTER PYLORI

2.2.1.1 Prevalencia.

La colonización del estómago por *H. pylori* es la más común de las infecciones bacterianas crónicas en el ser humano, afectando alrededor del 60% de la población mundial¹¹; con una marcada desventaja entre países desarrollados, en donde la prevalencia oscila entre el 30% y 50%, y los países en vía de desarrollo, en donde está oscila entre el 80% y 90%¹⁰, y en donde además la infección se adquiriría a edades más tempranas comparada con los países desarrollados ¹².

Su prevalencia aumenta con la edad, varía notablemente entre diferentes naciones, e incluso entre grupos poblacionales dentro un mismo país, variación que está relacionada principalmente con el nivel socio económico de los habitantes y de manera menos clara, con factores genéticos, raciales y culturales¹³.

¹⁰ Paniagua *et al* 2009

¹¹ Hadad *et al* 2004

¹² Ramírez, Sánchez 2009

¹³ Pilco *et al* 2006

2.2.1.2 Prevalencia en Ecuador.

Un estudio realizado en nuestro país en enfermos sintomáticos, guarda coherencia con los resultados en vías de desarrollo de la región; 60% infección debajo de los 30 años, 90% entre 30 y 50 años, y 45% encima de los 70 años¹⁴.

2.2.1.3 Vías de contagio.

Las vías de contagio propuestas son:

- *Transmisión fecal-oral*, la ingesta directa o indirecta de aguas contaminadas, sería un mecanismo importante de infección. El *H. pylori* es más resistente al cloro que las bacterias coliformes comunes, y permanece viable en el agua por varios días, lo que favorece su transmisión¹⁵.
- *Transmisión oral-oral*, la base de tal propuesta ha sido el hallazgo de *H. pylori* en placa dental y en saliva¹².
- *Transmisión gastro-oral*, el aislamiento del germen en el jugo gástrico y vómitos de personas infectadas hace que esta ruta sea una posible fuente de transmisión¹⁵.

¹² Ramírez, Sánchez 2009

¹⁴ Torres J 2000

¹⁵ Gisbert *et al* 2006

2.2.2 ESTRUCTURA, PATOGENIA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL HELICOBACTER PYLORI

2.2.2.1 Estructura.



Gráfico 1. *Helicobacter pylori*

Imagen tomada de Kenneth, McColl 2010

El Helicobacter pylori es una bacteria bacilo gramnegativo, curvo, espiralado, móvil, flagelado y microaerofílico ¹⁶. Mide aproximadamente 3.5 por 0.5 micras, posee múltiples flagelos recubiertos en uno de sus polos, de 5 a 6 lo que lo hace altamente móvil, y se caracteriza por ser una bacteria de crecimiento lento ¹⁷. La composición interna se parece a la de otras bacterias gramnegativas, con una membrana con alta actividad ureasa ¹⁸ y con un complejo constituido por elementos fibrilares nucleares y ribosomas que se entremezclan entre sí ¹⁹.

¹⁶ Coronel *et al* 2006

¹⁷ Hussein 2010

¹⁸ Ortiz *et al* 2005

¹⁹ Premoli *et al* 2004

2.2.2.2 Biología Molecular.

El genoma del *H. pylori* le confiere a este organismo la habilidad de colonizar, evadir y modular la respuesta inmune del huésped, alterar la expresión de ciertos genes en las células del epitelio, sobrevivir y adaptarse al medio gástrico²⁰. El ADN de esta bacteria consta de 1.65 millones de pares de bases que codifican alrededor de 1500 proteínas¹⁹. Este genoma cambia constantemente debido a la activación y supresión de genes, mediante el proceso de mutagénesis e importación de pequeñas piezas de ADN foráneo de otras cepas de *H. pylori*²⁰.

2.2.2.3 Patogenia.

La fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la infección por el *H. pylori* son el resultado de una compleja interacción entre el huésped y la bacteria²¹.

Existen diferentes cepas bacterianas de *H. pylori*, cada una de ellas posee factores de virulencia que le confieren una mayor o menor patogenicidad. Muchos de estos factores pueden coexistir incluso en una misma cepa, haciendo difícil predecir cual de los factores ejerce la mayor importancia²⁰.

- **Motilidad y Adhesión bacteriana**

La colonización de la mucosa por *H. pylori* se produce por la capacidad de la bacteria para adherirse al epitelio gástrico mediante adhesinas bacterianas²² y gracias a la capacidad de reconocer receptores en las células del tejido gástrico. Este proceso de adhesión altera la morfología y fisiología de las células del epitelio gástrico²³.

¹⁹ Premoli *et al* 2004

²⁰ Ramírez, Sánchez 2009

²¹ Martínez *et al* 2007

²³ Magalhães, Reis 2010

- Liberación de enzimas

La clave para la adaptación al pH gástrico del estómago, por *H. pylori* reside en la producción de ureasa ²¹; enzima que hidroliza la urea, generando dióxido de carbono y compuestos de amonio, lo que permite a este microorganismo sobrevivir en un medio ácido ²⁴.

La acción de las fosfolipasas altera la estructura e integridad de la mucosa gástrica, originando un cambio en su hidrofobicidad y permeabilidad ²³.

La acción de la catalasa, funciona como antioxidante y protege a la bacteria de compuestos tóxicos de oxígeno liberados por los neutrófilos, permitiendo su supervivencia y proliferación en una mucosa dañada por la inflamación ²².

- Toxinas

Las cepas bacterianas VacA+ expresan la citotoxina VacA, proteína que induce la formación de vacuolas en las células afectadas y es capaz de causar injuria celular gástrica ²⁵. Luego de ser secretada, se inserta en la membrana celular e incrementa la permeabilidad del epitelio gástrico a la urea, bicarbonato, creando así un ambiente favorable para la supervivencia del *H. pylori* ²⁶.

2.2.2.4 Respuesta inflamatoria.

El *H. pylori* estimula una profunda respuesta inmunológica e inflamatoria en casi todas las personas infectadas ²⁷.

²¹ Martínez *et al* 2007

²² Coronel *et al* 2006

²³ Magalhães, Reis 2010

²⁴ Gisbert *et al* 2006

²⁵ Kenneth, McColl 2010

²⁷ Yamaoka, Nakajima 2009

La respuesta inflamatoria viene dada por la infiltración de células inflamatorias, como monocitos, neutrófilos, linfocitos y otras; que al llegar al sitio de lesión son estimuladas y liberan citocinas que acentúan el proceso inflamatorio. La citocina Interleucina-8 (IL-8) juega un rol central en el proceso inflamatorio generado por la infección por *H. pylori*²⁵.

Las citocinas proinflamatorias, pueden llegar a mediar daños en la mucosa, aunque su principal objetivo sea eliminar *H. pylori*. La respuesta inflamatoria puede presentarse de dos maneras: aguda, que es breve en duración o crónica, cuando el agente patógeno persiste²⁶.

2.2.3 CONSIDERACIONES CLÍNICAS

H. pylori puede debilitar la cubierta protectora del estómago, lo que permite su destrucción²⁶. Las patologías gástricas son el resultado de un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal²⁷. La respuesta efectiva del tratamiento antimicrobiano ante las patologías, respalda el papel etiológico del *H. pylori* como uno de las principales causas de las patologías asociadas²⁸.

Todos los pacientes infectados por *H. pylori* presentan una gastritis histológica²⁹. La infección con *H. pylori* se asocia con un 70% de los casos de gastritis crónica activa, con el 90% de las úlceras duodenales³⁰ más del 80% de las úlceras gástricas; y con el 60% de pacientes con cáncer gástrico³¹.

²⁵ Kenneth, McColl 2010

²⁶ Marcano 2006

²⁷ Yamaoka, Nakajima 2009

²⁸ Giono *et al* 2006

²⁹ Martínez *et al* 2007

³⁰ Rivas, Hernández 2000

³¹ Rojas *et al* 2004

Además, la infección por *H. pylori* ha sido reconocida como el factor principal factor patogénico en el linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)³².

2.2.3.1 Gastritis.

Se define como gastritis a la inflamación de la mucosa gástrica. El diagnóstico definitivo de gastritis se establece mediante endoscopia, destinada a descubrir la lesión. Son varias las causas de gastritis, como malos hábitos alimenticios, estrés, consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o la infección por *H. pylori*²⁸.

Desde el punto de vista histológico, la gastritis puede ser aguda o crónica y su causa más frecuente es la infección por *H. pylori*. La erradicación de la bacteria puede favorecer la regresión de la inflamación y la mucosa puede regenerarse si no ha alcanzado grados muy severos de atrofia²⁹.

2.2.3.2 Úlcera péptica.

Una úlcera péptica es una llaga en el revestimiento del estómago o el duodeno³⁶. Cuando esta lesión se localiza en el estómago se denomina úlcera gástrica y cuando lo hace en el duodeno, úlcera duodenal³³. Estas pueden ser provocadas por uso excesivo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), exceso de ácido clorhídrico y la causa principal infección por *H. pylori*³⁴.

²⁸ Giono *et al* 2006

²⁹ Martínez *et al* 2007

³³ Gisbert *et al* 2006

³⁴ Ramírez, Sánchez, 2009

³⁶ Albornoz 2003

El tratamiento erradicador de *H. pylori* ha puesto una auténtica revolución en la gastroenterología, al permitir no solamente la cicatrización de la úlcera péptica, sino su curación definitiva ²⁷.

2.2.3.3 Cáncer gástrico.

El desarrollo del cáncer gástrico es un proceso multifactorial, complejo y de larga evolución. La infección por *H. pylori*, junto a factores dietéticos, ambientales y genéticos favorecidos por un bajo nivel socioeconómico-sanitario, iniciarían la transformación de una mucosa normal en gastritis crónica y en sucesivas etapas se pasaría al adenocarcinoma gástrico ³⁴.

La evolución histológica del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, lleva implícitos los cambios histológicos por *H. pylori*, por lo que este agente se ha incriminado en la etiología del cáncer gástrico, a tal grado que *H. pylori* fue declarado como carcinógeno de grupo I por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ³⁵

2.2.3.4 Linfoma Gastrico tipo MALT.

Se puede definir como linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) a la proliferación neoplásica de linfocitos B que infiltran las glándulas gástricas, con típicas lesiones linfoepiteliales ³⁶.

El tejido gástrico normalmente no contiene tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), pero este puede ser adquirido en respuesta a una infección por *H. pylori* ³³.

²⁷ Gisbert 2005

³³ Gisbert *et al* 2006

³⁴ Ramírez, Sánchez, 2009

³⁵ Pilco *et al* 2006

³⁶ Albornoz 2003

La evolución de un linfoma gástrico MALT es un proceso de varias etapas, que comprende el desarrollo secuencial de una gastritis crónica asociada a *H. pylori*, de un linfoma de alto grado ³⁶.

La génesis de un MALT engloba mecanismos de respuesta inmune fisiológica y de anomalías genéticas adquiridas ³⁴.

2.2.3.5 Manifestaciones extradigestivas.

H. pylori está implicado en la patogenia de varias enfermedades extraintestinales como anemia, enfermedades inmunológicas cardiovasculares, dermatológicas y coronarias ³⁷.

2.2.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

2.2.4.1 Métodos no invasivos.

También llamados métodos directos, requieren de endoscopia, se basa en la demostración directa de la bacteria en el estómago ³⁸.

2.2.4.1.1 Serología.

La determinación de anticuerpos específicos contra antígenos del *H. pylori* en suero o prueba serológica, es comúnmente utilizado ³⁹, mediante técnicas de análisis de inmunoabsorción ligados a enzimas se detecta anticuerpos IgM, IgG, IgA e IgE dirigidos contra antígenos específicos de *H. pylori* ⁴⁰.

³⁴ Ramírez, Sánchez 2009

³⁶ Albornoz 2003

³⁷ Garza *et al* 2006

³⁸ Rivas, Hernández 2000

³⁹ Zapatier *et al* 2007

⁴⁰ Garza *et al* 2006

Las pruebas serológicas constituyen un medio sencillo, de gran disponibilidad, reproducible, económico y diferentes estudios realizados sugieren que su eficacia diagnóstica es superior al 90% ³⁹.

El rendimiento de las pruebas serológicas puede verse afectado por la población estudiada por lo que se sugiere la reevaluación de cada prueba diagnóstica a nivel local ⁴¹.

2.2.4.1.2 Test de la úrea en aliento.

Esta prueba detecta la actividad de la enzima ureasa, que hidroliza la urea generando dióxido de carbono y amonio. Usando moléculas de carbono marcadas ¹³C o ¹⁴C el dióxido de carbono puede ser detectado en muestras de aire espiradas ⁴².

2.2.4.1.3 Antígeno en heces.

Esta prueba detecta la presencia de antígenos de *H. pylori* en heces de pacientes infectados mediante la técnica de inmunoensayo cualitativo enzimático ⁴³.

2.2.4.1.3 Reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Técnica biotecnológica que permite diferenciar recurrencia versus reinfección, siendo de vital importancia para determinar el índice de fracaso de la terapia antibiótica ⁴⁴.

³⁹ Zapatier *et al* 2007

⁴¹ López *et al* 2004

⁴² Añez *et al* 2006

⁴³ Ramírez, Sánchez, 2009

⁴⁴ Premoli *et al* 2004

2.2.4.2 Métodos invasivos

También llamados métodos directos, no requieren endoscopia, se basan en la detección de una característica de la bacteria ³⁸.

2.2.4.2.1 Histología y citología.

Consiste en la observación de las bacterias en los cortes histológicos de las biopsias. Informa de los cambios existentes en la mucosa gástrica es bastante eficaz para el diagnóstico de la infección ⁴⁵.

La forma curvada de *H. pylori* hace que su observación en un frotis con tinciones Gram, hematoxilina-eosina, pueda utilizarse como diagnóstico presuntivo ⁴². Aún constituye la prueba de oro para la detección de *H. pylori* ⁴⁶.

2.2.4.2.2 Test de ureasa.

Detecta la enzima ureasa en muestras de biopsia. La hidrólisis de la urea provoca liberación de dióxido de carbono y amonio, que se detecta por un cambio de pH ⁴⁷.

2.2.4.2.3 Cultivo.

Es el método diagnóstico más específico; sin embargo carece de buena sensibilidad. Este método ofrece la posibilidad de realizar una prueba de sensibilidad antibiótica ⁴⁷.

³⁸ Rivas, Hernández 2000

⁴² Añez *et al* 2006

⁴⁵ Ortiz *et al* 2005

⁴⁶ Marcano 2006

⁴⁷ Añez *et al* 2006

Métodos diagnósticos para la detección de *H. pylori*⁴⁵⁻⁴⁷.

Test	Sensibilidad %	Especificidad %
Histología	93-98	95-98
Test de ureasa	90-95	95-100
Cultivo	77-95	100
Serología	90-100	76-96
Test de la urea en aliento	88-95	90-95
Antígeno en heces	80	90
PCR	85-96	90-100

2.2.5 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

Los factores principales que condicionan el éxito de un tratamiento erradicador son la duración del tratamiento, las resistencias antimicrobianas y el grado de cumplimentación por parte del paciente⁴⁸. El tratamiento ideal contra el *H. pylori* debe ser eficaz, de bajo costo, con mínimos efectos adversos, de fácil administración y combinando agentes con acción sistémica y local⁴⁹.

⁴⁵ Ortiz *et al* 2005

⁴⁷ Añez *et al* 2006

⁴⁸ Gattani *et al* 2010

⁴⁹ Alarcón *et al* 2002

2.2.5.1 Líneas de tratamiento.

Esquema de tratamiento del *H. pylori*⁴³.

PRIMERA LÍNEA
<u>Terapia Triple con Claritromicina</u> Inhibidor de bomba + Claritromicina (500 mg) + Amoxicilina (1g) 2v/día, por 10 a 14 días.
<u>Terapia Cuádruple con Bismuto</u> Inhibidor de bomba (dos veces al día) + Bismuto (525 mg. 4v/día) + Tetraciclina (500mg. 4v/día) + Metronidazol (500mg. 4v/día)
SEGUNDA LÍNEA
1. Terapia Triple reemplazando la claritromicina por el metronidazol, en poblaciones con resistencia al metronidazol menor a 40% 2. Terapia Cuádruple con Bismuto, cuando no haya sido usado como primera línea.
TERCERA LÍNEA O RESCATE
Se recomienda realizar estudio de cultivo y sensibilidad antibiótica.

2.2.5.2 Resistencia bacteriana.

La resistencia al metronidazol y a la claritromicina se encuentra en aumento progresivo a nivel mundial⁴⁸. La resistencia a la claritromicina es absoluta y es el principal factor de riesgo de falla al tratamiento⁵⁰.

La resistencia del *H. pylori* a la amoxicilina y tetraciclina se presenta con muy poca frecuencia. En países de Suramérica las tasas de resistencia a la amoxicilina se encuentran alrededor de 7%⁵⁰.

⁴³ Ramírez, Sánchez, 2009

⁴⁸ Gattani *et al* 2010

⁵⁰ Rodríguez *et al* 2003

MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo para el análisis de una prueba diagnóstica serológica para lo cual se incluyeron aquellos pacientes que acudieron al Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja, referidos al Servicio de Gastroscofia por presentar síntomas dispépticos y en los que fue investigada la infección por *H. pylori*. El período de estudio estuvo comprendido entre febrero y agosto del 2010.

Se incluyeron en el estudio un total de 150 pacientes, a los cuales se procedió a realizar las pruebas serológicas para la determinación de *H. pylori*, mediante la determinación de anticuerpos séricos IgG.

De los cuales, 100 pacientes que presentaban infección por *H. pylori*, con biopsia gástrica positiva y 50 no presentaban antecedentes de infección por *H. pylori*, de los cuales 10 pacientes con biopsia gástrica negativa y 40 que no presentaron antecedentes, ni síntomas de infección y en los que después fue corroborada la ausencia de la infección por *H. pylori* en su historial clínico. No hubo discriminación por sexo y fueron excluidos aquellos pacientes menores de 13 años o que hayan reportado la ingesta de antibióticos para erradicación de *H. pylori* recientemente.

Se incluyeron en el estudio un total de 150 pacientes, a los cuales se procedió En el servicio de endoscopia digestiva, se realizó la endoscopia alta con el equipo Olympus GIF XQ20, el informe de gastroscofia de los pacientes pasó al laboratorio de patología, se realizó el procesamiento de las muestras y las tinciones utilizadas rutinariamente en el servicio de patología. Los parámetros histopatológicos se presentaron según la clasificación de Sidney, utilizada rutinariamente en el servicio de patología.

Todos los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento para participar en la investigación que contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Isidro Ayora.

Los métodos diagnósticos estuvieron estandarizados en todos los pacientes. Para el examen serológico, se utilizó el Kit comercial ImmunoComb® II Helicobacter pylori IgG de la casa comercial ORGENICS-Israel, para la determinación cuantitativa y diferencial de IgG específica contra H. pylori y fueron realizados de acuerdo a las especificaciones de los fabricantes.

Esta prueba es un ensayo inmunoenzimático (EIA) indirecto de fase sólida, presenta una sensibilidad y especificidad de 92% y 93.1% respectivamente y su punto de corte está establecido en 20 ul/ml.

El análisis estadístico fue realizado con el software MedCalc (Analyze-it Software, Ltd. 2002 - 2008), del análisis de la curva ROC se obtuvo la curva de rendimiento diagnóstico del IgG con el área bajo la curva. Se permite conocer el nivel de confiabilidad que tiene el estudio serológico utilizando la histología como estándar ideal, determinando parámetros específicos como sensibilidad, especificidad, y punto de corte para validar resultados.

Las fuentes de información la constituyeron la encuesta, historia clínica y el informe del Laboratorio de Patología del Hospital Isidro Ayora.



Fracccionando el peine para realizar un número menor de determinaciones



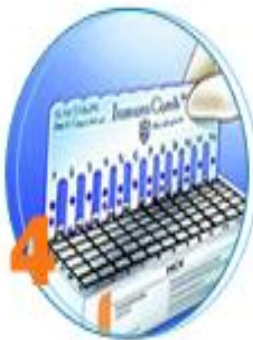
1
Dispensar muestras y controles



2
Insertar el peine en la fila A e incubar



3
Insertar el peine en la fila B e incubar



4
LUEGO DE LAS INCUBACIONES EN FILAS C, D y E:
Reacción de color en la fila F



5
Leer los resultados.
El peine puede archivar-se como documentación

Fuente: [http://: www.Orgenics Ltd.'s](http://www.Orgenics Ltd.'s).

Gráfico 2. Componentes y esquema del procedimiento del desarrollo del Kit ImmunoComb® II Helicobacter pylori IgG, para la determinación de *H. pylori*.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1 RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 150 pacientes, 49 hombres (32.66 %) y 101 mujeres (67.33 %), con un promedio de edad de 47.37 (rango entre 17– 84 años).

De los 150 pacientes, 100 (66.66 %) presentaron biopsias gástricas positivas, es decir presentaron infección por *H. pylori*; y 50 (33.33 %) no presentaron infección por *H. pylori*, 10 pacientes con biopsia gástrica negativa.

De la población total de 150 pacientes en los que se realizó el estudio, 108 pacientes presentaron anticuerpos IgG contra *H. pylori* presentando una seroprevalencia de 72 %.

Los resultados de la prueba histológica fueron utilizados como estándar ideal y se compararon con los valores del estudio serológico para determinar el valor diagnóstico Kit comercial ImmunoComb® II Helicobacter pylori IgG

Tabla N° 1. Estado serológico para *H. pylori*, según género.

Genero	Positivo	% (+)	Negativo	% (-)	Total	% T
Masculino	39	26%	10	6.66%	49	32.66%
Femenino	69	46%	32	21.33%	101	67.33%
TOTAL	108	72%	42	28%	150	100%

Fuente: El autor

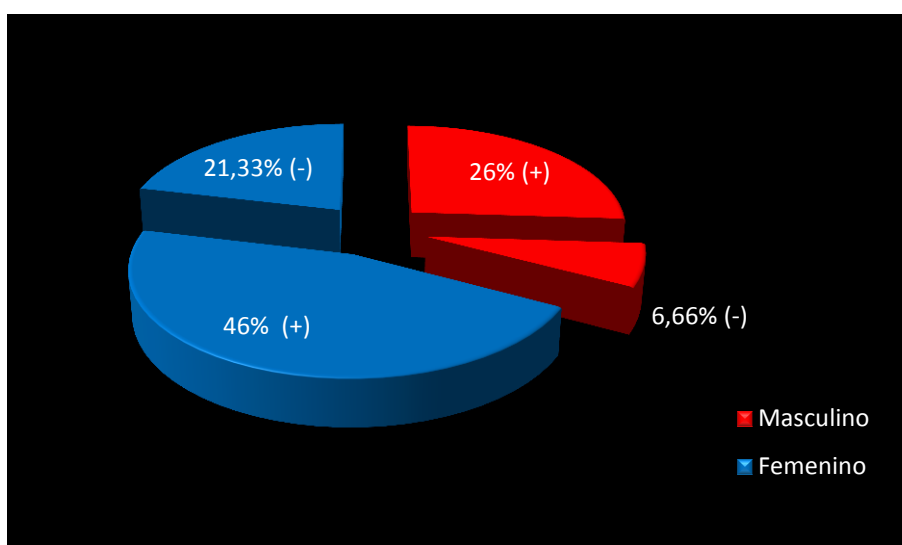


Gráfico 3. Seroprevalencia para *H. pylori*, según género.

Tabla N° 2. Estado serológico y seroprevalencia para *H. pylori*, según grupo de edad.

Grupos de edad (años)	(+)	(-)	Total General	Seroprevalencia (%)
11-20	2	3	5	40
21-30	11	10	21	52.38
31-40	13	7	20	65
41-50	22	8	30	73.33
51-60	32	10	42	76.19
61-70	18	4	22	81.81
71-80	9	0	9	100
81-90	1	0	1	100
Total	108	42	150	

Fuente: El autor

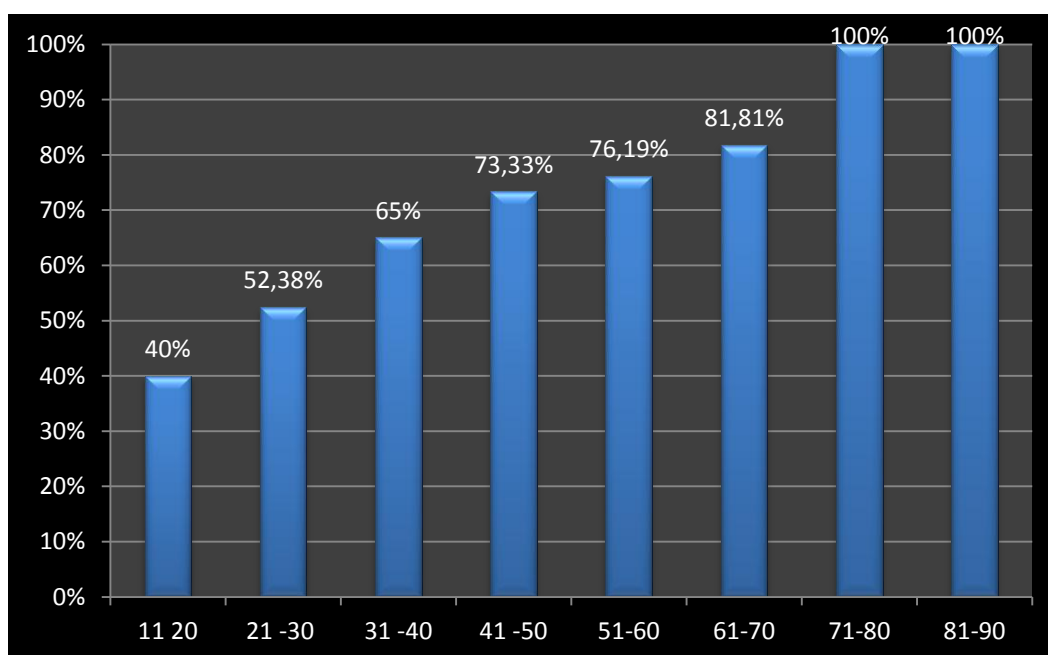


Gráfico 4. Seroprevalencia para *H. pylori*, según grupo de edad.

Tabla N° 3. Seroprevalencia para *H. pylori*, según nivel de educación.

Nivel de Educación	Seropositivos	%	Seronegativos	%
Ninguna	17	15.74%	0	0%
Primaria	51	47.22%	15	35.71%
Secundaria	26	24.07%	14	33.33%
Superior	14	12.96%	13	30.95%
Total	108		42	

Fuente: El autor

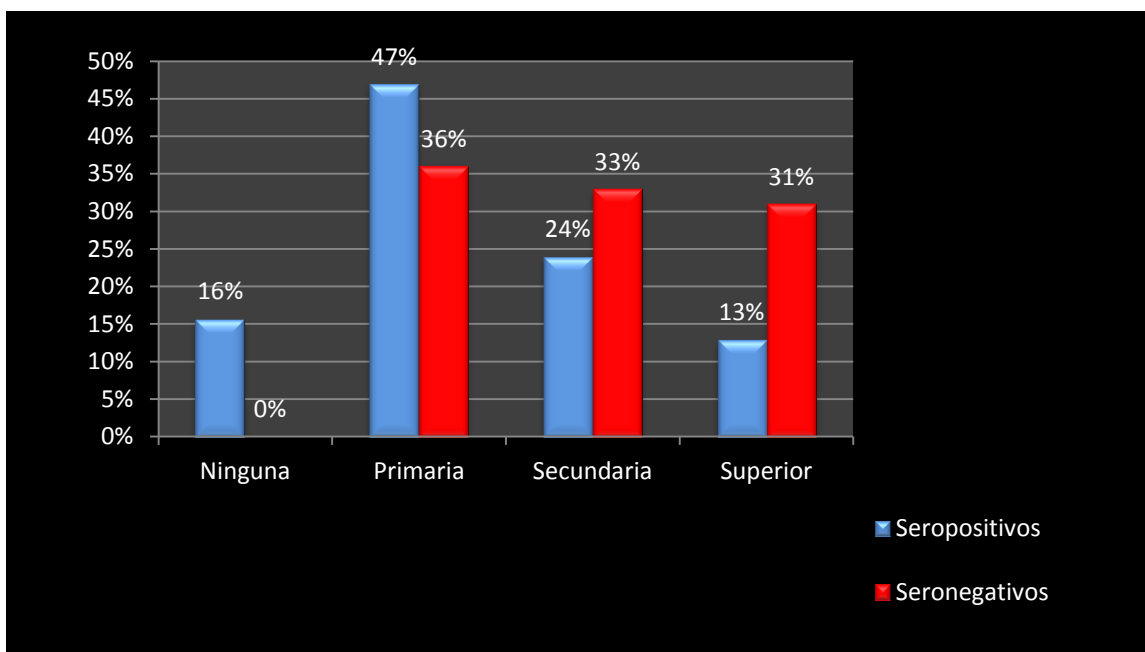


Gráfico 5. Seroprevalencia para *H. pylori*, según nivel de educación.

Tabla N°4. Seroprevalencia para *H. pylori*, según el lugar de procedencia y residencia actual.

		Seropositivos	%	Seronegativos	%
Procedencia	Urbana	74	68.51%	34	80.95%
	Rural	34	31.48%	8	19.04%
	Total	108	100%	42	100%
Residencia Actual	Urbana	90	83.33%	36	85.71%
	Rural	18	16.66%	6	14.29%
	Total	108	100%	42	100%

Fuente: El autor

CUANTIFICACIÓN DE ANTICUERPOS IgG CONTRA *H. pylori*

La cuantificación de anticuerpos IgG contra *H. pylori* se realizó de acuerdo a los criterios de clasificación por el fabricante, establecidos para determinar la intensidad de la infección de por *H. pylori*.

Se realizó la comparación de la cuantificación de anticuerpos IgG contra *H. pylori* del estudio serológico, con los resultados histológicos de la biopsia gástrica, de acuerdo a la clasificación de Sidney, utilizado de manera rutinaria en los reportes del laboratorio de patología.

Tabla N° 5. Criterios de comparación de la cuantificación serológica de anticuerpos IgG contra *H. pylori*; con los resultados histológicos de acuerdo a la clasificación de Sidney.

Serología		Histología (clasificación de Sidney)		
Negativo	< 20 ul/ml	Negativo	(-) no se encuentran bacterias por campo	No presenta Infección
Bajo	> 20-40 ul/ml	Escasos	(+) de 1-20 bacterias por campo	Infección Leve
Mediano	60-90 ul/ml	Algunos	(++) de 21-100 bacterias por campo	Infección Moderada
Alto	> 120 ul/ml	Numerosos	(+++) mayor a 100 bacterias por campo	Infección Grave

Fuente: Muñoz *et al* 2008.

Cuantificación serológica de anticuerpos IgG contra *H. pylori* correlacionada con los resultados histológicos de la biopsia gástrica.

Se presentaron total de 110 pacientes con biopsias gástricas, 100 con biopsias gástricas positivas y 10 con biopsias gástricas negativas; en las cuales se realizó el estudio serológico.

De acuerdo a los criterios de comparación de la cuantificación de anticuerpos IgG contra *H. pylori*, con los resultados histológicos establecidos en la tabla N° 5 se presentaron los resultados comparativos del estudio serológico y la histología en la tabla N° 6. Se presentaron un total de 49 casos que mostraron correlación entre la intensidad de anticuerpos IgG contra *H. pylori* y la densidad de la colonización por *H. pylori*, que muestra un 44.55 % de correlación de la intensidad de la infección por *H. pylori* entre el estudio serológico y los resultados histológicos.

Tabla N° 6. Cuantificación de anticuerpos IgG contra *H. pylori* de acuerdo a la intensidad de la infección, en comparación con los resultados histológicos.

SEROLOGIA	HISTOLOGIA			
	Negativo	Escasos	Algunos	Numerosos
Negativo < 20 ul/ml	3	4	2	0
Bajo > 20-40 ul/ml	3	9	3	0
Mediano 60-90 ul/ml	3	17	22	4
Alto > 120 ul/ml	1	7	17	15

Fuente: El autor

Negativo: de 9 casos en el estudio serológico, 3 fueron negativos en la histología, mostrando un 33.33% de correlación entre los resultados de la serología e histología.

Bajo: de 15 casos en el estudio serológico, 9 fueron escasos para la histología, mostrando un 60% de correlación entre los resultados de la serología e histología.

Mediano: de 46 casos en el estudio serológico, 22 fueron algunos para la histología, mostrando un 47.83% de correlación entre los resultados de la serología e histología.

Alto: de 40 casos en el estudio serológico, 15 casos fueron numerosos para la histología, mostrando un 37.5% de correlación entre los resultados de la serología e histología.

Tabla N° 7. Correlación de la intensidad de la infección por *H. pylori* entre el estudio serológico y los resultados histológicos.

Cuantificación serológica	Número total de casos de serología	Casos relación serología - histología	% Relación serología - histología
Negativo	9	3	33.33%
Bajo	15	9	60%
Mediano	46	22	47.83%
Alto	40	15	37.50%

Fuente: El autor

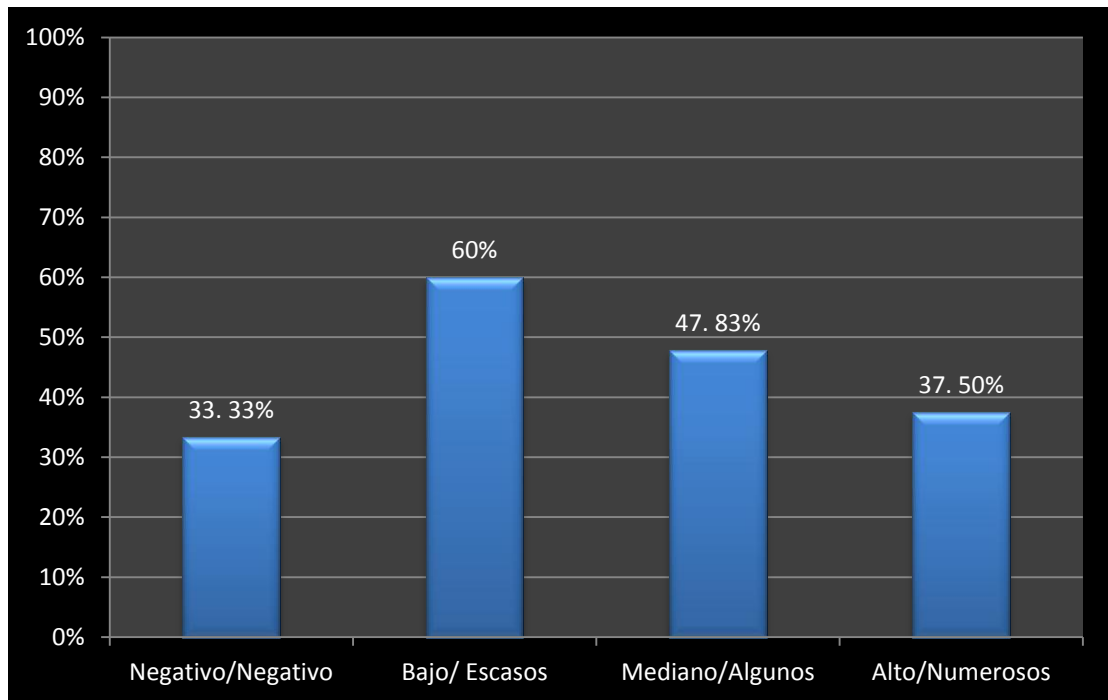


Gráfico 6. Correlación de la intensidad de la infección por *H. pylori* entre los resultados del estudio serológico y los resultados histológicos.

Cuantificación serológica de anticuerpos IgG contra *H. pylori* en pacientes sin antecedentes de infección por *H. pylori*.

De los 50 pacientes que no presentaron infección por *H. pylori*, 10 pacientes presentaron resultados de biopsia gástrica negativa, que se detallan en la tabla N° 6; y 40 pacientes no presentaron síntomas ni antecedentes de infección por *H. pylori* en su historial clínico. De los 40 pacientes sin antecedentes de infección por *H. pylori* en su historial clínico 7 pacientes presentaron resultados positivos para anticuerpos IgG contra *H. pylori* y 33 pacientes presentaron resultados negativos para anticuerpos IgG contra *H. pylori*, tabla N° 8.

Tabla N° 8. Cuantificación de anticuerpos IgG contra *H. pylori*, en pacientes sin antecedentes de infección por *H. pylori* en su historial clínico.

Seropositivos		Seronegativos	
> 20 ul/ml		< 20 ul/ml	
Bajo >20 - 40 ul/ml	5	< 20 ul/ml	33
Mediano 60-90 ul/ml	2		
Total	7	Total	33

Fuente: El autor

ANALISIS DE LA CURVA ROC PARA ANTI-*H. pylori* IgG.

Para la obtención de la sensibilidad, especificidad y punto de corte del estudio serológico, se utilizó el análisis de curva ROC y correspondiente área bajo la curva (AUC), este último se tomó en cuenta como índice estadístico para determinar la utilidad diagnóstica de los Anti-*H. pylori* IgG, esta técnica se realizó con un intervalo de confianza del 97%. La curva ROC para anti-*H. pylori* IgG, se realizó en pacientes con infección por *H. pylori* (n=100) más pacientes que no presentaban infección por *H. pylori* (n=50), El estudio serológico presentó un punto de corte 20ul/ml en la que el valor de sensibilidad fue de 97.51% y especificidad de 85.71 %(AUC= 0.93), IC (0.864-0.969; p=0.0001).

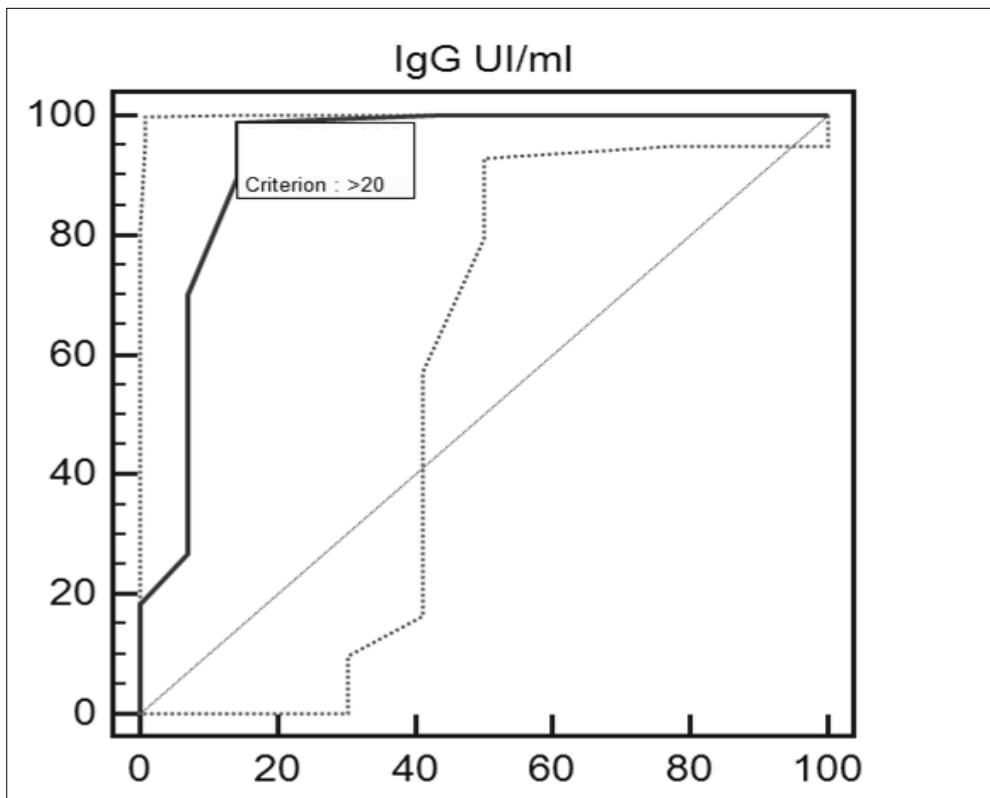


Gráfico 7. Curva ROC para anti-*H. pylori* IgG

Fuente: El autor

4.2 ANÁLISIS

Dada la gran incidencia a nivel mundial de la infección por *H. pylori*⁵¹, numerosos estudios se han enfocado en el desarrollo de técnicas de diagnóstico eficaces para la detección de esta bacteria⁵². Dentro de ellas, se encuentra la serología, que posee la ventaja de dar un resultado rápido, de fácil realización, gran disponibilidad, reproducibilidad y bajo costo, que lo han llevado a ser ampliamente utilizado en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y diferentes estudios realizados sugieren que su eficacia es superior al 90%; de acuerdo con De Arruda *et al* 2001, la variabilidad serológica depende de factores genéticos de los huéspedes entre diferentes poblaciones antes que diferencias antigénicas, y esto a su vez depende de características en la historia natural de la infección y de enfermedades asociadas.

La consideración epidemiológica más importante a tener en cuenta, es que la prevalencia depende de factores sociales, económicos y culturales de cada grupo poblacional⁵⁴. Al analizar la seroprevalencia de acuerdo al nivel de educación, se pone de manifiesto que hay un considerable porcentaje de pacientes seropositivos que no han recibido ningún tipo de educación y los individuos seronegativos en general tienen un mayor grado de educación que los individuos seropositivos (gráfico N. 5), esta descripción concuerda con Moreira *et al* que sugirieron que los principales factores que predisponen a una infección por *H. pylori* son consecuencia de una inadecuada educación y dos estudios lo corroboraron.

Del total de 150 pacientes incluidos en el estudio, 101 fueron mujeres (67.33 %) de las cuales 69 fueron seropositivos, y 49 (32.66 %) fueron hombres de los cuales 39 fueron seropositivos. Los hombres presentaron mayor grado de seropositividad, dentro del grupo de población masculina; 79.59% de seropositividad para hombres, frente a 68.31% de seropositividad para mujeres. Aunque en general la mayoría de los seropositivos en la población general fue femenina, representada por el 46% de la población total (gráfico N. 3).

⁵¹ Torres *et al* 2008

⁵² Zapatier *et al* 2007

⁵³ De Arruda *et al* 2001

⁵⁴ Gómez *et al* 2004

⁵⁵ Moreira *et al*

Por lo tanto no se mostró una seroprevalencia de infección por *H. pylori* de acuerdo al género de los pacientes; esto concuerda con un estudio realizado por Bravo *et al* 2000 en una población colombiana de 571 personas, sin discriminación de género, que demostró que no existen evidencias considerables de una mayor distribución de la infección por *H. pylori* de acuerdo al género de la población.

La infección es adquirida principalmente en la infancia y la tasa de infección aumenta con la edad; de manera que mientras alrededor del 10% de los individuos menores de 30 años están infectados, tal cifra asciende a 60% en mayores de 60 años ⁵⁷. Al analizar la seropositividad por grupos etareos, vemos que comparando el grupo de 21 a 30 años con el de 51 a 60 años, se evidencia un incremento muy considerable en la prevalencia, lo cual es coherente con otros estudios, que encuentran mayor prevalencia a mayor edad; como se muestra en la tabla N^o2.

Las pruebas serológicas no pueden distinguir entre infección activa o inactiva ⁵⁶; y que el aumento depende de la edad en la seropositividad se puede deber a la acumulación de una infección crónica ⁵⁷; por tanto no todos los individuos que son seropositivos tienen infección significativa por *H. pylori*.

La diferencia de seroprevalencia de infección por *H. pylori* de acuerdo a la zona de procedencia o residencia actual no fue significativa en el presente estudio, por lo que no se puede decir que existió incidencia en la seroprevalencia de acuerdo al lugar de procedencia, Gómez *et al* 2004 considera que los principales características epidemiológica a tener en cuenta, son los factores sociales, económicos y culturales de cada grupo poblacional.

De la comparación de los resultados del estudio serológico, con los resultados del estudio histológico, utilizando esta última prueba como estándar ideal, se realizó el análisis de la curva ROC para anti- *H. pylori* IgG.

Con un valor de corte de 20ul/ml se logró una sensibilidad de 97.51%, y especificidad de 85.71%.

⁵⁴ Gómez *et al* 2004

⁵⁶ Bravo *et al* 2000

⁵⁷ Añez *et al* 2006

Estos datos concuerdan con la eficacia esperada para pruebas serológicas de acuerdo con Ortiz *et al* 2005, que establece rangos de sensibilidad para pruebas serológicas de 90-100% y especificidad de 76-96% (gráfico N°7)

En la presente investigación la comparación del estudio serológico con el estudio histológico, pone en evidencia que el estudio serológico muestra un buen diagnóstico para determinar la presencia de la infección, ya que de 100 pacientes que presentaron infección por *H. pylori*, 6 pacientes fueron seronegativos y un menor diagnóstico para excluir la presencia de la infección por *H. pylori*, ya que de 50 pacientes que no presentaron infección por *H. pylori*, 14 pacientes fueron seropositivos (gráfico N°8).

El estudio serológico no presenta un diagnóstico aceptable para determinar la intensidad de la infección por *H. pylori* en la mayoría de los casos; ya que se presentaron un gran número de casos de pacientes en que los resultados de la cuantificación serológica de anticuerpos IgG contra *H. pylori* difería en la intensidad de la infección diagnosticada por los resultados histológicos, al analizar la tabla N°6 se pone en evidencia la ineficacia para determinar la intensidad de la infección del estudio serológico al compararlos con los resultados histológicos

De acuerdo a estudios realizados por Bravo *et al* 2000, la comparación del estudio histológico con el estudio serológico, muestra la presencia de anticuerpos específicos para *H. pylori*, en especial en pacientes infectados, revelan una correlación con la demostración histológica de esta bacteria y el grado de positividad. También el índice de absorbancia serológica de anticuerpos IgG contra *H. pylori* se correlaciona con la densidad antral de la colonización por *H. pylori*.

La disminución de la especificidad diagnóstica puede deberse a que con frecuencia se prescriben antibióticos previamente sin reportarlo para infecciones comunes como las respiratorias superiores e infecciones del tracto urinario que como en el caso de metronidazol y claritromicina, erradican al *H. pylori* en un 17-20% de los pacientes⁵⁹, el que la infección sea reciente o que el paciente tenga una pobre respuesta inmunológica.

⁵⁶ Bravo *et al* 2000

⁵⁸ Ortiz *et al* 2005

⁵⁹ Quintan *et al* 2002

Otras condiciones que podrían disminuir la especificidad es la presencia de agentes que alteren la mucosa gástrica produciendo inflamación, distribución desigual bacteriana y alteración de la actividad ureasa. Agentes como compuestos de bismuto, inhibidores de la bomba de protones⁵⁹, y el efecto parche en la biopsia gástrica; que dificultan la detección histológica de *H. pylori* y aumenta la probabilidad de falsos positivos en las pruebas serológicas.

Según una investigación realizada por Zapatier *et al* 2007 en la ciudad de Guayaquil, las pruebas serológicas muestran mayores beneficios en grupos poblacionales altamente sensibles, ya que permiten captar la mayor cantidad de verdaderos positivos y un resultado negativo pueda excluir moderadamente la infección.

La presente investigación, fue desarrollada con una población con alta prevalencia de infección por *H. pylori*, ya que 100 pacientes del estudio fueron positivos a la biopsia gástrica. El estudio serológico presentó una buena sensibilidad diagnóstica, pero su especificidad diagnóstica fue baja.

En una población con alta prevalencia de infección por *H. pylori*, como en nuestro medio, es preferible diagnosticar pacientes sanos como infectados, antes que fallar en el diagnóstico en pacientes infectados. Ya que según una investigación realizada por Zapatier *et al* 2007 en la ciudad de Guayaquil el tratamiento de erradicación de *H. pylori* no es perjudicial para la salud de los pacientes sanos que se sometan a ella y la mejoría posterior a la erradicación es considerable en pacientes infectados.

⁵⁹ Quintan *et al* 2002

⁶⁰ Zapatier *et al* 2007

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

- La serología es una herramienta valiosa para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en poblaciones en donde la prevalencia es elevada, especialmente por su bajo costo y fácil realización.
- La técnica serológica presentó una sensibilidad y especificidad de 97.51% y 85.71 % respectivamente, con un punto de corte de 20 *ul/ml*.
- La tasa de infección aumenta con la edad, esto refleja una acumulación de una infección crónica.
- Una inadecuada educación y las condiciones de sanidad en que las personas viven son factores que predisponen para adquirir la infección por *H. pylori*.
- Un resultado con un valor superior al punto de corte sugiere con mayor eficacia que el paciente presenta infección por *H. pylori*.

RECOMENDACIONES

6. RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio histológico de biopsia gástrica para un adecuado diagnóstico de la presencia de la bacteria en la mucosa gástrica y no hacerlo utilizando únicamente el estudio serológico.
- Al realizar estudios diagnósticos serológicos para determinar la infección por *H. pylori* preguntar a los pacientes, que no hayan ingerido previamente antibióticos para erradicar *H. pylori*, para evitar resultados alterados.
- Empezar estudios serológicos designados a cepas de *H. pylori VacA* que se sabe son más virulentas y se encuentra en estudio su asociación con más probabilidad con las úlceras pépticas y el desarrollo de cáncer gástrico.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Alarcón T, Domingo D, Prieto N, de la Obra P, López M. 2002. Actividad in vitro de claritromicina y metronidazol frente a *Helicobacter pylori* en diferentes atmósferas de incubación. *Rev Esp Quimioterap*. Vol. 15 (Nº 4): 341-345.
2. Albornoz V. 2003. Linfoma Gástrico MALT: Factores de riesgo y pronóstico. *Gastr Latinoam* Vol 14 Nº 3: 200-205.
3. Añez M, Romero g, Lizarzabal M, Rangel R, Serrano A, Latuff Z, Fernández J, 2006. Sensibilidad y especificidad de las pruebas, histología, serología, cultivo y PCR en la identificación de *Helicobacter pylori*. *Rev. Sociedad Ven Gastroen*. Volumen 60 Nº 2: 96-105.
4. Bravo L. Cortés A, Carrascal E, Correa P, Ordoñez N, 2000. Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* en donantes de sangre de regiones colombianas con diferencias en la mortalidad de cáncer gástrico. *Colombia Med*; 31: 122-130.
5. Bravo L, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García L, Bravo P, Badel A, Bravo P, 2003. *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colomb Med*; 34: 124-131.
6. Bravo L, Bravo J, Realpe J, Zarama G, Piazuelo M, Correa P, 2008. Fuentes de variabilidad en el diagnóstico de gastritis atrófica multifocal asociada con la infección por *Helicobacter pylori*. *Colomb Med*; 39: 58-65.
7. Coronel G, Latorre C Sigüencia J, Chalén M, 2006. Ultraestructura del *Helicobacter pylori* en mucosa gástrica con procesos de gastritis y úlceras pépticas. *Rev Ecuathig med trop* vol 43 –Nº 1:
8. De Arruda SM, Passaro DJ, Parsonnet J, 2001 Variability of serologic testing for *Helicobacter pylori* using U.S. and Peruvian antigens. *Gastroenterology*; 120:325-326.
9. Gómez N, Salvador A, Vargas P, Zapatier J, Álvarez J, 2004. Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en al población infantil ecuatoriana. *Rev. Gastroenterol. Perú*, 24: 230-234.
10. Gisbert Javier, 2005. Infección por *Helicobacter pylori*. Problemas comunes en la práctica clínica. *Gastroenterología y hepatología*. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid; 18: 241-250.

11. Garza M, López A, Paz D, Galindo J, Cuevas M, Papaqui S, Aran O, Pérez M, 2006. Prevalencia de seropositividad a anticuerpos IgG e IgG contra *Helicobacter pylori* en el personal médico residente del Hospital Universitario de Puebla. *Revista Alergia México* Volumen 53, Núm. 2, pag: 69-74.
12. Giono S, Carmolina M, Aguilar G, 2006. Diagnóstico microbiológico, serológico, genotipificación de *Helicobacter pylori* aislado de biopsias gástricas de niños y adultos. Detección molecular de la isla de patogenicidad *cag* *Helicobacter pylori*. *Rev Latinoam Microbiol*; 48 (2): 99-104.
13. Gisbert J, Aguado B, Luna M, Nistal S, Asenjo L, Reina T, Acevedo A, Arranz R, 2006. Linfoma MALT gástrico: características clínicas y prevalencia de la infección por *H. pylori* en una serie de 37 casos. *Rev esp enferm dig*; 98(9): 655-665.
14. Gattani S, Savaliya P, Belgamwar V, 2010. Floating-muco adhesive beads of clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Chem. Pharm. Bull.* 58(6) 782—787.
15. Hadad F, Díaz I, Ramos R, Ancajima J, Chero J, 2004. Prevalencia de serología positiva para *Helicobacter pylori* en trabajadores de una refinería de zinc. *Rev Med Hered* 15 (3), 151.
16. Hussein N, 2010. *Helicobacter pylori* and gastric cancer in the Middle East: A new enigma. *World J Gastroenterol* 16(26): 3226-3234.
17. Kenneth E, McColl M, 2010. *Helicobacter pylori* Infection. *The New England Journal of Medicine* 362; 17.
18. López M, Alarcón T, Baquero M, Domingo D, Royo G, 2004. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; Cap 17.
19. Moss S, Blaser M, 2005. *Mechanisms of Disease: inflammation and the origins of cancer*. Nature Publishing Group;
20. Marcano M, 2006. Modelo teórico de respuesta inmunológica en la mucosa gástrica en la infección por *Helicobacter pylori*. Instituto de Medicina Tropical – Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

21. Moncayo J, Santacruz J, Álvarez A, Franco B, López M, Ángel A, Gallego M, Serrano H, 2006. Comparación de métodos diagnósticos en la infección por *Helicobacter pylori* en Quindío, Colombia. *Colomb Med*; 37: 203-212.
22. Martínez J, Henao S, Granados C, 2007. La gastritis crónica atrófica corporal y la edad. *Rev Col Gastroenterol* / 22 (1).
23. Magalhães A., Reis C, 2010. *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells is mediated by glycan receptors. *Braz J Med Biol Res* 43(7).
24. Ortiz M, Salazar O, Brito O, Abundis L, Garcia C, 2005. Detección de *Helicobacter pylori* en niños con los métodos de Gram, Giemsa y Warthing - Starry, inicialmente negativas con otras técnicas histológicas. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 70, Núm. 2.
25. Premoli G, González A, Millán B, Percoco T, Vielma A, 2004. Diagnóstico de *Helicobacter pylori* mediante la reacción en cadena de la polimerasa. *Rev Cubana Med Trop*; 56(2):85-90.
26. Pajares J, 2006. Descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* su impacto en las enfermedades gastroduodenales. *An. R. Acad. Nac. Farm.*, 72: 139-164.
27. Pilco P, Payet E, Cáceres E, 2006. Cáncer Gástrico en Lima Metropolitana. *Rev. Gastroenterología Perú*, 26: 377-385.
28. Paniagua G, Monroy E, Arroniz S, Hoyos L, Pineda M, Vaca S, 2009. Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con gastritis crónica de una zona urbana del Estado de México. *Rev Med Hosp Gen Mex*; 72 (3): 122-128.
29. Quintana E, Salas P, Achí R, Davidovich H, Schosinsky K, 2002. Valor diagnóstico de anticuerpos anti *Helicobacter pylori* en pacientes referidos al Servicio de Endoscopia Digestiva del Hospital San Vicente de Paul, Costa Rica. *Rev. Biomed*; 13:15-23.
30. Rivas F, Hernández F. 2000. *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. *Rev Biomed*; 11: 187-205.
31. Rodríguez W, Pareja A, Yushimito L, Ramírez A, Gilman R, Watanabe J, Rodríguez C, Mendoza D, Guerra J, Leey J, Chinga E, Velapatiño B, Valencia T, 2003. Tratamiento del *Helicobacter Pylori* con Omeprazol, Amoxicilina y Claritromicina en esquemas de 7 y 10 días. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 23: 177-183.

32. Ramos A, Sánchez R., 2009. Contribución de Latinoamérica al estudio del *Helicobacter pylori*. Acta Gastroenterol Latinoam; 39: 197-218.
33. Ramírez A, Sánchez R, 2009. Helicobacter pylori 25 años después (1983-2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. Rev. Gastroenterol. Perú; 29-2: 158-170.
34. Torres J, 2000. Aspectos Epidemiológicos y clínicos de la infección por Helicobacter pylori en niños. Rev. Gastroenterol del mes ; 65: 13-1.
35. Torres L, Bermúdez L, Roblejo Y, Moreno A, Samada M, Cansino J, Martínez M, Sabatier C, Fando R, Hernández M, Rodríguez, 2008. Desarrollo de un método serológico propio para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* y su comparación con dos juegos comerciales. Rev. CENIC Ciencias Biológicas, Vol 39, No 2; pag: 115-122.
36. Yamaoka M, Nakajima S, 2009. Prevalence of Subjects at a High or Very High Risk of Gastric Cancer in Japan. Gut and Liver, Vol. 3, No. 2, pp. 95-100
37. Zapatier J, Gómez N, Vargas P, Maya S, 2007. Valoración de la serología como método diagnóstico de Helicobacter pylori en la población local de la ciudad de Guayaquil. Acta Gastroenterol Latinoam Vol 37 N°2; 104-108.

