

11261

SEROPREVALENCIA Y
CARACTERISTICAS
SOCIODEMOGRAFICAS ASOCIADAS A
INFECCION POR *Helicobacter pylori* EN
LA REPUBLICA MEXICANA

YELDA AURORA LEAL HERRERA

ASESOR: DR. JAVIER TORRES LOPEZ

MAESTRIA EN CIENCIAS BIOMEDICAS

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

1997

Proyecto financiado por CONACYT (264100-5-0524PM)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL

AUTONOMA DE MEXICO

Resumen

SEROPREVALENCIA Y CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS
ASOCIADAS A INFECCION POR *H. pylori* EN LA REPUBLICA
MEXICANA

Yelda Leal Herrera

Unidad de Investigación Medica en Enfermedades Infecciosas

Helicobacter pylori es un bacilo espiral gram negativo que está asociado a gastritis tipo B o antral, ulcera duodenal, gástrica y actualmente se le ha denominado como un factor de riesgo importante en el desarrollo del cáncer gástrico. La infección por *Helicobacter pylori* es cosmopolita y es edad específica. Se ha reportado que existe diferencia en la respuesta a esta bacteria entre países desarrollados y en vías de desarrollo; la infección es mayor en países en vías de desarrollo donde se adquiere en etapas temprana de la vida, además se han identificado factores de riesgo asociados a esta infección, tales como nivel socioeconómico bajo, hacinamiento; raza, etc.; en general malas condiciones de vida se asocian a mayor infección por *Helicobacter pylori*.

Objetivos. Los objetivos de este estudio fueron determinar la seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en nuestro país, identificar probables factores de riesgo para el desarrollo de la infección y por último determinar la posible asociación entre la infección y las tasas de mortalidad por cancer gástrico.

Material y Métodos. La técnica utilizada en este trabajo fue el ensayo inmunoenzimático (ELISA), se utilizaron 2 antígenos: un extracto bacteriano total; que se obtuvo a partir de 3 cepas aisladas de pacientes mexicanos y la proteína recombinante ureasa. El valor de corte en ambos ensayos fue determinado a partir de 30 sueros controles negativos más 3 desviaciones estandar y los resultados se reportaron en unidades elisa que es el cociente de la división del valor de la absorbancia entre el valor de corte. Las muestras fueron obtenidas del Banco Nacional de Sueros de la Secretaría de Salud entre 1987-1988, la muestra calculada fue representativa de ambos sexos, de 1-98 años y de todos los niveles socioeconómicos. El tamaño de muestra se calculó, estimando una seroprevalencia de *Helicobacter pylori* del 50% y de acuerdo al nivel de desarrollo a partir de la regionalización de Kuiz y col., en 12,292 sueros.

Resultados. Con la ELISA para extracto total se encontró que el 66% de la población mexicana está infectada por *Helicobacter pylori*; la infección aumenta con la edad; en individuos de un año la seroprevalencia es de un 20%, a los 10 años es de 50% y a los 30 años casi del 90%; los factores de riesgo asociados a esta infección son: sexo femenino, nivel socioeconómico bajo, hacinamiento y bajo nivel de escolaridad. Respecto a la asociación con cáncer gástrico al menos en nuestro país no se encontró asociación.

Para ureasa es el primer estudio que se realiza con una proteína recombinante purificada con población abierta y con gran número de muestras. El 26% de la población mexicana es seropositiva para este antígeno de *Helicobacter pylori*; ésta respuesta también es edad específica sin embargo la magnitud de la respuesta es menor que la observada para extracto total; en individuos de un año la seropositividad es de un 1.5% , a los 10 años es de 20% y a los 30 años casi del 40%; los factores de riesgo para este antígeno son: el sexo masculino y el tipo de población , sin embargo los factores socioeconómicos no lo son, respecto a la asociación con cáncer gástrico si se encontró asociación.

Conclusiones. Con este trabajo se concluye que al igual que en otros países en vías de desarrollo, en México la infección por *Helicobacter pylori* es alta; y que los factores de riesgo asociados a esta infección son en general malas condiciones de vida. Para ureasa las variables socioeconómicas no son factores de riesgo, pero el sexo si lo es. De tal manera que sugiere que la respuesta a este antígeno depende más de características del huésped que de características socioeconómicas, sin embargo se requieren más estudios donde se analice la respuesta a ureasa y la evolución de la infección.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	i
Introducción.....	3
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Hipótesis.....	14
Material y Métodos.....	15
Resultados.....	28
Discusión.....	34
Conclusiones.....	40
Bibliografía.....	41
Anexo.....	48

PALABRAS CLAVES

Helicobacter pylori

Microaerofílico

Citotoxina

Elisa

Anticuerpo

Antígeno

Estandar de Oro

Sensibilidad

Especificidad

Valor Predictivo Negativo

Valor Predictivo Positivo

Valor de Corte

Prevalencia

Incidencia

Factor de Riesgo

Tamaño de Muestra

Estandarización

Unidades Elisa

Indice de Correlación

INTRODUCCION

En 1979 Robin Warren y Barry Marshall en el Hospital Royal Perth en Western, Australia, observaron por primera vez organismos semejantes a *Campylobacter* en biopsias de mucosa gástrica antral. En 1981 ambos investigadores realizaron un estudio prospectivo con 100 pacientes a los que se les había practicado una evaluación gástrica con biopsia, y observaron la misma bacteria Gram negativa y catalasa positiva en el 95% de los pacientes con gastritis crónica activa, incluyendo 13 pacientes con úlcera duodenal y 14 con úlcera gástrica (1).

En 1983 Warren y Marshall reportaron el aislamiento de un bacilo curvo obtenido a partir de biopsias antrales de pacientes con gastritis crónica activa, le dieron el nombre de *Campylobacter pyloridis* (2).

Originalmente la bacteria fue clasificada en el género *Campylobacter* por presentar semejanzas con éste, pero en estudios posteriores se encontraron diferencias en la composición de ácidos grasos, en la secuencia del RNA ribosomal, ausencia de una quinona respiratoria y producción de la enzima ureasa (3); por lo que en 1989 se le llamó *Helicobacter pylori* (4).

Trabajos posteriores han demostrado la asociación de este microorganismo con gastritis tipo B (antral), úlcera duodenal, úlcera gástrica y cáncer gástrico (5-7). Se sabe que la etiología de la gastritis es multifactorial y se le ha relacionado con: reflujo biliar, consumo de alcohol, cigarro, aspirina, dieta, factores psicosomáticos y con *Helicobacter pylori* (8,9).

Helicobacter pylori es una bacteria espiral, Gram negativa, mide 3.5 μm de largo y 0.5 μm de ancho, su longitud, morfología colonial y microscópica varían de acuerdo a las condiciones del medio de cultivo, crece en condiciones microaeróbicas, requiere de una atmósfera con 5 a 6% de oxígeno, 7 a 12% de CO_2 y 85% Nitrógeno e Hidrógeno, alta humedad y temperatura de 37°C (10,11). Crece en medios selectivos y enriquecidos como Skirrow, Marshall y medios que contengan hemina; se ha visto que la adición de almidón y sangre de caballo favorecen su crecimiento. En aislamientos primarios requiere de 3 a 4 días pero si no se observa crecimiento debe continuarse la incubación hasta 7 días; se observan colonias pequeñas, circulares, convexas, húmedas y translúcidas de 1 a 2 mm de diámetro. (12). Produce enzimas como oxidasa, catalasa y ureasa. De estas, la más importante es la ureasa ya que mediante la hidrólisis de la urea le permite la colonización en la mucosa gástrica por la producción de amonio que amortigua los hidrogeniones además de inducir inflamación (13-15). De los microorganismos descritos a la fecha *H. pylori* es el que presenta la mayor actividad de ureasa (16).

Es un bacilo móvil por tener de 4 a 6 flagelos polares que le permiten desplazarse en la mucosa gástrica (10,17). Induce la liberación de factor de activación plaquetaria (PAF), leucotrienos y citocinas como $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 e IL-8, mismos que median una respuesta inflamatoria en la mucosa, la cual se manifiesta histológicamente como una gastritis superficial difusa (18-20). El PAF es un potente mediador inflamatorio que induce quimiotaxis de leucocitos y cambios en la permeabilidad vascular, los leucotrienos son potentes factores quimiotácticos además de inducir daño a la mucosa; se ha demostrado que las concentraciones de leucotrienos correlacionan con la severidad de la gastritis (21). El $\text{TNF-}\alpha$ es producido principalmente por macrófagos al ser estimulados por productos bacterianos, particularmente por el lipopolisacárido (LPS). Se ha observado que

H. pylori induce la producción de IL-8 e IL-6 en pacientes con gastritis y es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos y promotor de la proliferación de células B y T; la IL-6 amplifica el estallido respiratorio de los neutrófilos y la degranulación (18). *Helicobacter pylori* presenta LPS en membrana externa (22), y las cepas bacterianas muestran heterogeneidad fenotípica en su habilidad para expresar una citotoxina que provoca vacuolización en células eucarióticas (vac A) (23) y un antígeno de superficie inmunodominante de 120-140 kDa denominado Cag A (gen asociado a citotoxina). La función de Cag A es desconocida pero aproximadamente el 60% de los aislados de *H. pylori* producen esta proteína y esto correlaciona fuertemente con la expresión de la actividad de la citotoxina vacuolizante (24,25). Actualmente se desconoce el mecanismo por el cual *Helicobacter pylori* se adhiere a la mucosa y al epitelio gástrico; se han propuesto varios mecanismos, como la adherencia mediada por receptores a través de proteínas de matriz extracelular, glucoproteínas, glicerolípidos y gangliósidos del moco; adhesión no específica mediada por cargas e hidrofobicidad y la presencia de ligandos específicos como proteínas de membrana externa (26). Se ha observado la presencia de una hemaglutinina que tiene estructura fibrilar y tiene afinidad específica por N-acetilneuramillactosa, la cual es antigénica en humanos y parece mediar la adherencia del microorganismo a monocapas de células adrenales Y-1. (27).

La presencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica produce una respuesta inmune local con producción de anticuerpos específicos de tipo IgA (detectables en jugo gástrico) y una respuesta sistémica con producción de anticuerpos específicos de tipo IgG e IgA (28,29). Por lo que el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se puede realizar por serología midiendo IgA e IgG mediante el método de ELISA (30); pero tiene la desventaja de que también reconoce infecciones previas y no distingue de infecciones activas. Se ha observado que el título de anticuerpos IgG

se encuentra significativamente más alto en algunos pacientes con gastritis activa crónica que en pacientes con morfología normal; también se ha visto diferencia significativa en el título de anticuerpos IgA entre pacientes *H. pylori* positivos y negativos que presentan problemas dispépticos, ésta determinación puede ser útil para confirmar los resultados obtenidos de la determinación de IgG (31,32), de tal manera que se ha reportado que la utilización de las dos determinaciones juntas (IgA e IgG) por el método de ELISA pueden diagnosticar la infección por *H. pylori* con una especificidad mayor a 90%, cuando se compara con cultivo de biopsia. No se recomienda el uso de la determinación de anticuerpos IgM porque se ha observado que no son específicos (33).

El estándar de oro para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* incluye tinciones histológicas y/o cultivo a partir de biopsias antrales, sin embargo, existen otros métodos no invasivos con una sensibilidad y especificidad semejantes a la biopsia (34). Estas alternativas no invasivas son: la prueba de aliento con urea marcada radiactivamente (35) y las pruebas serológicas como la inmunoelectrotransferencia y ensayo inmuno enzimático (ELISA) (36).

Las pruebas inmunoenzimáticas (ELISA) para determinar anticuerpos humanos contra *H. pylori*, pueden usarse en la evaluación de la respuesta al tratamiento antimicrobiano y así reemplazar el examen de biopsia endoscópico, ya que se ha visto que en pacientes sin tratamiento los niveles altos de anticuerpos persisten por años (37). La ELISA también puede usarse en estudios epidemiológicos para conocer la frecuencia de infecciones en diferentes poblaciones.

La sensibilidad y especificidad de la ELISA es altamente dependiente de la población estudiada, ya que la prevalencia de la infección por *H. pylori* varía de acuerdo a grupos étnicos, nivel socioeconómico o país (38-40).

En la mayoría de los estudios epidemiológicos se ha usado como prueba diagnóstica el ensayo inmunoenzimático (ELISA) y como antígeno el extracto bacteriano total. Sin embargo para otros antígenos como ureasa por ejemplo, a la fecha existen muy pocos reportes, además de que la ureasa utilizada no ha sido una proteína purificada y de los pocos reportes que existen con esta proteína semipurificada, por ejemplo en un estudio en sujetos con gastritis y sin gastritis, reportan un 86.6% en sujetos con gastritis y un 13% en sujetos sin gastritis (41). En otro estudio en Chile reportan que la prevalencia a ureasa aumenta con la edad y que está asociada con nivel socioeconómico bajo (42).

La ureasa es una metaloenzima polimérica que requiere níquel. Esta proteína se ha purificado y sus genes han sido clonados y secuenciados; se han identificado 9 genes, *ureA, B, C, D, I, F, G* y *H* (43); sin embargo solo los genes *ureA* y *ureB* son genes estructurales y el resto son genes accesorios. Los genes estructurales *ureA* y *ureB* se han expresado en *E. coli* y se ha observado que su estructura es muy semejante a la ureasa nativa (44).

Helicobacter pylori ha sido aislado de personas en todo el mundo; también se le ha aislado de primates (45) y recientemente se le ha aislado de gatos (46); pero a la fecha no se sabe cómo el microorganismo es transmitido de una persona a otra. Se le ha identificado mediante PCR en: placa dental (47), saliva (48) y heces (49), por lo que se piensa que puede existir la transmisión oral-oral y fecal-oral. (50).

La prevalencia más alta de la infección se ha encontrado entre personas que viven en malas condiciones sanitarias, incluyendo instituciones para personas con retardo mental, orfanatorios y en países en vías de desarrollo; la infección esta relacionada principalmente con la edad, nivel socioeconómico bajo, nivel de

escolaridad bajo, hacinamiento alto, raza y localización geográfica (40,51-55). También se ha observado que cuando un miembro de la familia está infectado, la probabilidad de que otros miembros estén infectados es alta 64% en familias con niños infectados contra un 13% en familias con niños no infectados (56). En estudios realizados entre población caucásica no hispana de Estados Unidos se observó que la prevalencia de la infección es baja durante la niñez y que aumenta durante la madurez alcanzando un valor de 50 a 60% en personas de más de 60 años. Entre los negros e hispanos la infección se adquiere en etapas tempranas de la vida y se observa una alta prevalencia en todas las edades (40). De la misma manera en países en desarrollo la infección ocurre a más temprana edad comparada con los países desarrollados donde la prevalencia es baja en personas jóvenes (57).

En un estudio realizado en Colombia, se observó que la prevalencia de la infección por *H. pylori* en población adulta de la ciudad de Pasto fue de 93% y en la ciudad de Cali de 63%, y se sugirió que la diferencia del nivel socioeconómico entre estas ciudades, es lo que determina la diferencia en la prevalencia de la infección (58). En Gambia se identificó un 90% de la infección en niños menores de 5 años (49), mientras que en Argelia, Costa de Marfil y Vietnam, se reportó un 80 a 90% de la infección en población adulta (59). Se ha sugerido que la densidad de población puede ser un factor de riesgo más importante que otras condiciones de vida, sobre todo en la infección en los primeros años de vida (60).

Actualmente está bien establecido que la colonización de *H. pylori* en la mucosa gástrica produce gastritis crónica activa que en la mayoría de los casos cursa de manera asintomática; sin embargo esta gastritis puede progresar con los años a un estado sintomático que en algunos de los casos puede conducir a úlcera péptica y

por otro lado a atrofia de la mucosa que en presencia de otros factores como dieta ricas en sales, presencia de carcinogénicos y productos derivados de la inflamación que son irritativos a la mucosa gástrica puede evolucionar a metaplasia intestinal (61). La fuerte asociación entre *Helicobacter pylori* y la gastritis crónica permite especular que esta bacteria juega un papel muy importante en el desarrollo de la carcinogénesis (62). Por otra parte estudios epidemiológicos han tratado de demostrar la aparente correlación entre la prevalencia a la infección por *H. pylori* y la incidencia de cáncer gástrico. Se han realizado estudios en países en vías de desarrollo como Colombia, Perú y Costa Rica donde la prevalencia a la infección por *H. pylori* es alta y se ha encontrado que la incidencia de cáncer gástrico también lo es (63). Pero en algunos estudios no se ha demostrado esta correlación, por ejemplo, en un estudio realizado en la India se demostró una alta prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* (81%) pero una baja incidencia de cáncer gástrico; éste comportamiento también se ha observado en Vietnam y en el continente Africano (64). Otro estudio realizado en Nueva Orleans entre caucásicos y afroamericanos reportó que existe una correlación positiva entre la prevalencia a la infección por *H. pylori* y la incidencia de cáncer gástrico en afroamericanos pero no en caucásicos (58).

Por lo anterior se ha propuesto que *H. pylori* puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, además de otros factores como la predisposición genética, la dieta y el nivel socioeconómico (61).

En nuestro país existen muy pocos reportes sobre la infección por *Helicobacter pylori*, un estudio realizado en una cohorte de 50 niños desde el nacimiento hasta los 2 años de vida de una zona periurbana a la ciudad de México reporta que a los 2 años el 50% de los niños seroconvirtió (65); otro estudio realizado en Chiapas en 114 individuos de 0 a mayores de 50 años reporta una seroprevalencia del 4% en individuos de 0-5 años y de 70% en mayores de 50 años (66); en otro estudio realizado en Comitán, Chiapas; que es una zona con alta mortalidad por cáncer

gástrico, reportan una seroprevalencia de 86% en individuos mayores de 30 años. En este estudio no se encontró diferencia significativa entre pacientes con lesiones precancerosas y sujetos con estómago normal (67).

Es importante señalar que nuestro país se caracteriza por sus grandes diferencias socioeconómicas y demográficas, por lo cual se ha sugerido la utilización de regionalizaciones en las cuales pueda ser enmarcada su problemática socioeconómicodeográfica y de salud. En éste sentido Kunz y colaboradores en 1986 (68), proponen una regionalización global del país con la idea de que pudiera ser utilizada tanto en la planificación como en la investigación de salud en la República Mexicana. Basicamente para esta regionalización se utilizaron 4 grandes grupos de variables con sus respectivas variables internas:

- 1.- Demográfica que incluye densidad y estructura de la población por sexo y edad.
- 2.- Social que incluye características de la estructura familiar, de la vivienda, de la educación; además en esta variable se incluye el monolingüismo y el consumo protéico.
- 3.- Económica que incluye características de la población económicamente activa (PEA) y el producto interno bruto para esta población.
- 4.- Condiciones y servicios de salud que incluye calidad de la atención médica y de los servicios de salud.

La infección por *Helicobacter pylori* es cosmopolita y afecta a más de la tercera parte de la población mundial, la mayor prevalencia se ha reportado en países en vías de desarrollo, donde la infección se adquiere en etapas tempranas de la vida y puede cursar a través de toda la vida de un individuo y así evolucionar desde una gastritis activa, úlcera duodenal o gástrica y quizá a cáncer gástrico. A esta infección también se le han asociado ciertos factores de riesgo. Debido a esto es importante conocer la prevalencia de la infección en nuestro país además de identificar los factores de riesgo asociados a ésta. México cuenta con un banco nacional de sueros elaborado a partir de la encuesta nacional seroepidemiológica realizado entre 1987 – 1988 por la Secretaría de Salud; esta muestra es representativa de todo el país, de todas la edades, ambos sexos y de todas las clases sociales; además de contar con la regionalización global de Kunz y col., que enmarca las características sociodemográficas y de salud ya mencionadas.

JUSTIFICACION

La infección por *Helicobacter pylori* es un problema de salud mundial; la prevalencia más alta de ésta infección se ha reportado en países en vías de desarrollo donde se han identificado ciertos factores de riesgo para la infección tales como: la edad, el nivel socioeconómico, el hacinamiento, la escolaridad y la raza. En México se desconoce la prevalencia de la infección por *H. pylori* tanto en población adulta como en población infantil, por lo cual es importante conocer:

- 1.-¿Cuál es la seroprevalencia a *Helicobacter pylori* en la República Mexicana?
- 2.-¿Cuáles son las características sociodemográficas de la población infectada con *H. pylori*?
- 3.-¿Es diferente la seroprevalencia a *Helicobacter pylori* en estados de la República Mexicana con alta y baja mortalidad por cáncer gástrico?

OBJETIVOS

Los objetivos del estudio fueron:

- 1.-Determinar la seroprevalencia a *Helicobacter pylori* en diferentes zonas de la República Mexicana, de acuerdo a la regionalización global de Kunz y colaboradores.
- 2.-Identificar las características sociodemográficas más frecuentemente asociadas a seropositividad para *H. pylori*.
- 3.-Determinar la posible asociación entre la infección por *H. pylori*. y mortalidad por cáncer gástrico.

HIPOTESIS

1.-La seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* es diferente en la República Mexicana en base a diferencias de nivel de desarrollo. La frecuencia será inversamente proporcional al nivel socioeconómico demográfico.

2.-La edad, sexo, nivel de escolaridad, nivel de hacinamiento, nivel socioeconómico, tipo de población y nivel de desarrollo son factores de riesgo en la prevalencia de infección por *H. pylori* y para la respuesta a ureasa.

3.-La prevalencia en sujetos infectados por *H. pylori* será mayor en los estados con alta mortalidad por cáncer gástrico.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.-DISEÑO DEL ESTUDIO: Transversal analítico.

2.-DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:

Las muestras fueron obtenidas del Banco Nacional de Sueros de la Secretaría de Salud, los cuales fueron recolectados en el período comprendido entre marzo de 1987 y abril de 1988 a través de la Encuesta Nacional Seroepidemiológica (ENSE). El universo del estudio estuvo constituido por todos los habitantes del país, excepto los menores de un año. El Marco Muestral Maestro está constituido por 429 400 viviendas de las 32 entidades federativas e incluye todos los estratos sociales y zonas geográficas. El Censo General de Población y Vivienda de 1980 y el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) de la Secretaría de Programación y Presupuesto aportaron la información cartográfica y demográfica para la creación de este marco.

La muestra nacional calculada quedó fijada como 32 Entidades Federativas, 791 Municipios, 3,865 áreas geoestadísticas básicas (agrupamientos convencionales de 20 a 80 manzanas en zonas urbanas y extensiones aproximadamente de 10,000 hectáreas en áreas rurales) y 429 440 viviendas. Para el cálculo del número de viviendas a visitar éstas se agruparon de acuerdo a estratos socioeconómicos; para las áreas urbanas se hizo la selección en forma sistemática, 5 viviendas por área con intervalos variables según el tamaño de ésta y en las rurales se efectuó por

conglomerados de 10 viviendas para cada área con la finalidad de disminuir la dispersión y las dificultades logísticas. La muestra nacional quedó fijada en 73,344 sueros, correspondientes tanto al sexo femenino como al masculino y los grupos etarios están comprendidos desde 1 a 98 años de edad. Una vez calculado el tamaño total de la muestra se fijó el de cada estado según su población y la estructura del Marco Muestral Maestro (69). Los 73,344 sueros de la muestra nacional están clasificados por sexo, grupos de edad, nivel socioeconómico y lugar de residencia; estos sueros están almacenados a -70 °C (70).

Para determinar la seroprevalencia a *Helicobacter pylori* en nuestro país de acuerdo a nivel de desarrollo se utilizó la regionalización global de Kunz y cols.; la cual divide al país en 8 diferentes regiones de acuerdo a las características demográficas, económicas, sociales y de salud de cada estado. Para fines de este estudio los estados se reagruparon en 4 regiones que fueron representativas de un nivel de desarrollo alto, medio alto, medio bajo y bajo. Para las modificaciones a la regionalización global se tomó en cuenta las variables más significativas que Kunz ha sugerido para hacer modificaciones a la regionalización original, estas variables son: analfabetismo, grado de escolaridad, condiciones de vida, mortalidad preescolar, mortalidad materna, mortalidad por enfermedades transmisibles y no transmisibles, población económicamente activa, población urbana y disponibilidad de médicos generales (68). Cada región quedó integrada de la siguiente manera:

Nivel de desarrollo Alto:Región 1

Distrito Federal, Baja California Norte, Baja California Sur, Coahuila, Nuevo León, Sonora y Tamaulipas.

Nivel de desarrollo Medio Alto:Región 2

Aguascalientes, Colima, Chihuahua, Jalisco, Edo. de México, Durango, Morelos, Nayarit, Sinaloa, Campeche, Quintana Roo y Yucatán.

Nivel de desarrollo Medio Bajo:Región 3

Guanajuato, Michoacán, Querétaro, San Luis Potosí, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz, Zacatecas.

Nivel de desarrollo Bajo:Región 4

Guerrero, Hidalgo, Puebla, Chiapas, Oaxaca.

VARIABLES

Para el análisis de los resultados se contó con la base de datos de la Secretaría de Salud donde se registró por cada individuo las características sociodemográficas: sexo, edad, índice de nivel socioeconómico (INSE), índice de nivel de hacinamiento (NH), índice de nivel de escolaridad y tipo de población (Rural y Urbana).

El INSE se dividió en Bueno, Regular y Malo de acuerdo a Bronfman y cols (71) utilizando básicamente 2 variables, el índice de condiciones de vida (INCOVI) y el nivel de escolaridad; para la elaboración de el INCOVI se tomaron en cuenta variables como las características de la vivienda, el hacinamiento y la escolaridad del jefe de familia. De acuerdo a las combinaciones posibles de estas 2 variables se obtuvo el INSE; se consideró “bueno” cuando hubiera por lo menos una categoría buena y una regular; “malo” en los que hubo una mala y una regular y el resto quedo ubicado en la categoría “regular”.

El índice de nivel de hacinamiento se dividió también en Bueno, Regular y Malo de acuerdo también a Bronfman y cols (71), se consideró hacinamiento “bueno” cuando había menos o igual a 1.5 personas por cuarto, “regular” de 1.6 a 3.5 y “malo” cuando había más de 3.6 personas por dormitorio.

El nivel de escolaridad fue codificado de la siguiente manera: analfabeta, inscrito a primero de primaria, primaria, educación especial, técnico postprimaria, secundaria, técnico postsecundaria, preparatoria, vocacional, técnico postvocacional, profesional y posgrado, sin embargo para fines de este estudio estas categorías se recodificaron: en analfabeta, primaria, secundaria y bachillerato-superior. Es importante mencionar que para el nivel de escolaridad únicamente se analizaron solo los individuos mayores de 15 años, porque según la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como analfabeta a todo individuo mayor de 15 años que no sabe leer ni escribir (72). El tipo de población fue dividido en áreas Rurales y Urbanas. Se consideraron áreas rurales a poblaciones con menos de 2,500 habitantes, poblaciones con más de 2,500 habitantes se consideraron como urbanas.

Para el análisis de correlación entre la seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y la incidencia de cáncer gástrico se contó con las tasas de mortalidad por cáncer gástrico X 100 000 habitantes proporcionadas por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud. Los registros de las tasas de mortalidad fueron obtenidas en 1988 en el periodo en que se realizó la seroencuesta nacional. Para fines de este estudio los estados de la República Mexicana se agruparon en base a la tasa de mortalidad por cáncer gástrico en intervalos de 1.5 y en forma ascendente:

Tasa de 2.5 a 4.0

Estado de México, Quintana Roo, Tabasco y Guerrero

Tasa de 4.1 a 5.6

Durango, Distrito Federal, Tlaxcala, Querétaro, Puebla, Sinaloa, Hidalgo, Veracruz, Nuevo León, Tamaulipas, Baja California Norte, San Luis Potosí y Colima

Tasa >5.7

Coahuila, Morelos, Guanajuato, Jalisco, Campeche, Nayarit, Baja California Sur, Zacatecas, Aguascalientes, Yucatán, Oaxaca, Chihuahua, Michoacán, Chiapas y Sonora.

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de muestra para cada región se estimó para una prevalencia de *Helicobacter pylori* del 50% y con un nivel de confianza del 95%, a través de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 (\alpha/2)}{r^2} * \frac{1 - p}{p} * \frac{Deff}{1}$$

donde:

- **Z** es el cuartil $1 - \alpha/2$ de una variable normal estándar
- **p** es la proporción de individuos seropositivos a *Helicobacter pylori* en la población (50%) de cada región.
- **Deff** es el efecto del diseño ($2.0, 1 - \alpha = 0.95$)
- **r** es el error relativo de la estimación (0.05)

Por lo tanto el número de sueros por cada región fue de 3073. Obteniendo una *n* total (4 regiones) de = 12,292 sueros.

3.-ENSAYO INMUNO ENZIMÁTICO (ELISA):

Se empleó la técnica de ELISA para medir anticuerpos séricos contra antígenos solubles del extracto bacteriano total y el antígeno recombinante Ureasa.

La determinación de anticuerpos séricos se realizó de acuerdo a la técnica de Pérez-Pérez G. y col. (33). Los antígenos se obtuvieron de la siguiente manera:

Para extracto total se utilizaron 3 cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes mexicanos con enfermedad ácido péptica, del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Las bacterias fueron cultivadas durante 48 horas en medio agar sangre enriquecido con sangre de caballo a 37°C en condiciones microaerofílicas, se cosecharon y centrifugaron. El paquete celular se resuspendió en 10 ml. de solución amortiguadora salina con fosfatos (PBS), y se obtuvieron pastillas celulares por centrifugación a 10 000 rpm durante 5 minutos y se lavaron 3 veces con 10 ml de PBS estéril.

Los extractos se obtuvieron por sonicación de las pastillas celulares. La verificación del rompimiento bacteriano se hizo mediante tinción de Gram y las muestras se centrifugaron a 10 000 rpm a 4°C durante 10 minutos. El sobrenadante se colectó y se realizó un análisis de concentración de proteínas por método de Bradford (Bio Rad, cat. 500-0006). El antígeno fue almacenado a -70°C en alícuotas de 1mg/ml hasta su uso.

El antígeno Ureasa es una proteína recombinante expresada y purificada en *E. coli*, donada por Ora Vax, Inc.(Cambridge, MA. USA), los genes clonados y expresados en *E. coli* fueron los genes estructurales *ureA* y *ureB*. La ureasa presenta características estructurales e inmunológicas similares a las observadas con la enzima nativa, aunque carece de actividad biológica (44).

ESTANDARIZACION DEL ENSAYO

El valor de corte se determinó en base a 15 sueros de pacientes infectados y 33 sueros de individuos no infectados, diagnosticados por histología y cultivo de biopsias gástricas, donados por el Departamento de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Vanderbilt. Con estos sueros se ensayaron 3 variables: concentración de antígeno, dilución del suero y tiempo de incubación con sustrato, usando un análisis cruzado (Figural). La microplaca se sensibilizó con concentraciones crecientes de antígeno (0.1, 0.5, 1.0, 2.0 $\mu\text{g/pozo}$) en forma horizontal, posteriormente se agregó el suero a diferentes diluciones (1:200, 1:400, 1:800, 1:1000) de manera vertical, de tal manera que cruzara con las diferentes concentraciones de antígeno; finalmente cuando se agregó el sustrato se incubó a diferentes tiempos (15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos). Una vez que se establecieron las mejores condiciones para cada ensayo inmunoenzimático se probaron 98 sueros de voluntarios mexicanos y se compararon contra los controles de Vanderbilt para identificar sueros positivos y negativos. Se escogieron entre 25-30 de cada grupo y se elaboró un pozo de positivos y un pozo de negativos para posteriormente utilizarlos diariamente como controles en cada microplaca. El pozo de sueros control positivo y los 30 sueros controles negativos se corrieron 5 veces, cada uno en días diferentes para determinar la variación interensayo e intraensayo (Figura 2) y a partir de sus densidades ópticas a 405 nm se construyó una curva de correlación (Figura3) para determinar el valor de corte para cada ensayo.

Valor de corte

El valor de corte se definió como la media del valor de absorbancia de los controles negativos más 3 desviaciones estándar, es decir, se definió como positivo cuando el valor de la densidad óptica del suero problema fuera mayor al promedio más 3 desviaciones estándar de los controles negativos.

Este valor de corte se determinó por día y por placa y los resultados obtenidos fueron reportados en Unidades Elisa. Cada suero problema se corrió por duplicado en el mismo día (Figura4) Las **Unidades Elisa** se obtuvieron a partir del promedio de la densidad óptica del suero problema dividido entre el valor de corte obtenido en la placa.

De esta manera se consideraron positivos a todos aquellos sueros que tuvieran un valor mayor o igual a 1.0 unidad elisa.

El coeficiente de correlación para cada curva para determinar el valor de corte de cada ensayo fue el siguiente:

Extracto Total IgG: coeficiente de correlación 0.8578

Ureasa IgG: coeficiente de correlación 0.8267

ELISA PARA ANTICUERPOS IgG CONTRA EXTRACTO BACTERIANO TOTAL

El antígeno se diluyó en amortiguador de carbonatos 0.05M pH 9.6 a una concentración de 5 µg /ml y se agregaron 100 µl de esta dilución a cada pozo de la microplaca y se incubó a temperatura ambiente toda la noche. Posteriormente se descartó el sobrenadante de la microplaca y se adicionó 200µL de solución amortiguadora salina con fosfatos 0.5M pH 7.2, Tween 20 al 0.05%, Timerosal 0.01% y Gelatina 0.1% (PBSTTG) a cada pozo. La microplaca se incubó por 3 horas a 37°C, posteriormente se lavó 3 veces con solución amortiguadora salina con fosfatos 0.5M pH 7.2, Tween 20 al 0.05%, Timerosal 0.01% (PBSTT) y se adicionaron 100 µl del suero humano diluido 1:1000 en solución amortiguadora salina con fosfatos 0.5M pH 7.2, Tween 20 al 0.05%, Timerosal 0.01%, γ-globulina humana 0.5% y gelatina 0.1% (PBSTTyG) y se incubó a 37°C por 1 hora. Posteriormente la microplaca se lavó 3 veces con PBSTT y se adicionó 100 µl del conjugado anti IgG humano acoplado a fosfatasa alcalina (Southern Biotechnology, USA), a una dilución 1:1000 en solución amortiguadora salina con fosfatos 0.5M pH7.2, Tween 20 al 0.05%, Timerosal 0.01%, γ-globulina humana 0.5% y albumina sérica bovina 1% (PBSTTyBSA) y se incubó a 37 °C por 1 hora. Finalmente se adicionaron 100 µl de la solución reveladora recientemente preparada a cada pozo; a una concentración de 1mg/ml de para-nitrofenilfosfato (PNPP) en amortiguador de dietanolamina y se incubó 30 minutos a temperatura ambiente y se leyó en el lector de ELISA (LabSystems integrated EIA Management System) a 405 nm.

ELISA PARA ANTICUERPOS IgG CONTRA UREASA

El antígeno se diluyó en amortiguador de carbonatos a una concentración de 5µg/ml y se adicionaron 100 µl de esta dilución a cada pozo de la microplaca y se incubó toda la noche a 4°C. Posteriormente la microplaca se lavó 4 veces con PBSTT y se adicionaron 200 µl de PBSTT + leche descremada al 2.5% a cada pozo, se incubó a 37°C por 1 hora. Después de la incubación la microplaca se lavó 4 veces con PBSTT y se adicionaron 100 µl del suero humano diluido 1:400 en PBSTT + leche descremada al 2.5% y se incubó a 37°C por 1 hora. Después de la incubación la microplaca se lavó 3 veces con PBSTT, se adicionaron 100 µl del conjugado anti IgG humano acoplado a fosfatasa alcalina (Southern Biotechnology, USA), a una dilución 1:1000 y se incubó nuevamente 1 hora a 37°C. Finalmente la microplaca se lavó 3 veces con PBSTT, se agregó 100µl a cada pozo del sustrato de fosfatasa PNPP a una concentración de 1mg/ml en amortiguador de dietanolamina y se incubó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se leyó en el lector de ELISA a 405 nm.

Controles

Para ambos ensayos en cada microplaca se incluyeron un pozo de sueros control positivos en 4 pozos diferentes y un pozo de sueros control negativos también en 4 pozos diferentes como se indica en la Fig 4.

Validación de los Ensayos Inmunoenzimáticos (ELISA) EN NIÑOS

Para la validación del ensayo se trabajó con 50 niños con dolor abdominal crónico que ingresaron al departamento de Gastroenterología del Hospital de Pediatría, CMN SXXI, a los que se les practicó endoscopia de tubo digestivo para diagnóstico en biopsias de estómago. Se seleccionaron 30 casos de niños no infectados y 20 casos de niños infectados, los criterios de infección se determinaron por histología y cultivo de biopsias gástricas, los individuos infectados fueron positivos por cultivo e histología y los no infectados fueron negativos a ambas. Después de estandarizar se validó cada ensayo y se determinó la sensibilidad y especificidad para cada uno de los ensayos además de determinar los valores predictivos positivos y negativos (Tabla 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1.-Se determinó la seroprevalencia nacional a extracto total y a ureasa, en cada caso el numerador estuvo constituido por el número de sujetos seropositivos a *Helicobacter pylori* y el denominador por el total de la población estudiada.

2.-Una vez determinada la prevalencia de sujetos infectados mediante la estratificación de la edad se obtuvo la asociación entre infección y las características sociodemográficas estudiadas a través de Chi cuadrada (X^2) y/o prueba exacta de Fisher; para el análisis de tendencia se utilizó la prueba de X^2 de Mantel-Haenszel. Se evaluó la fuerza de la asociación a través de razón de momios (OR) con intervalos de confianza al 95%. El nivel de significancia estadística se fijó en 0.05.

3.-Después del análisis univariado, se realizó análisis de regresión logística multiple no condicionada, incluyendo en el modelo final todas las variables, independientemente de su significancia estadística, con la finalidad de determinar los factores de riesgo asociados a la infección por *Helicobacter pylori*, ajustando para variables de confusión.

4.-Se trató de identificar la posible asociación entre seroprevalencia a antígenos de *H. pylori* y las tasas de mortalidad por cáncer gástrico registradas en cada entidad federativa a través del coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Algunos de los sueros seleccionados no se obtuvieron porque en el Banco Nacional de Sueros estaban agotados, contaminados o secos; de tal manera que se procesaron 2,997 sueros para la región 1 (97.5%); 2,944 sueros para la región 2 (95.8%), 2,805 sueros para la región 3 (91.3%) y 2,859 sueros para la región 4 (93.1%). El total de sueros analizados fué 11,605 (94.4%) sueros de individuos de 1-98 años de edad, de ambos sexos, representativos de todo el país y de todos los grupos sociales, a los cuales se les determinaron anticuerpos IgG contra ureasa y extracto total.

SEROPREVALENCIA A EXTRACTO TOTAL (INFECCION)

Para extracto total obtuvimos 7,720 sueros positivos indicando que el 66% de la población mexicana está infectada por *Helicobacter pylori* (Tabla 2). De estos 3,057 (65%) fueron hombres y 4,663 (67.7%) mujeres.

SEROPREVALENCIA REGIONAL

Analizando la seroprevalencia de la infección por *H. pylori* en nuestro país de acuerdo a la regionalización de Kunz encontramos que la infección fue mayor (69.6%) en la región N° 1 que es representativa de un mejor nivel de desarrollo, sin embargo cuando se analizó estadísticamente esta diferencia entre las 4 regiones en que se dividió la República Mexicana no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3).

ANALISIS UNIVARIADO

Se realizó análisis univariado identificando la asociación entre la seropositividad a infección por *Helicobacter pylori* y las características sociodemográficas (Tabla 4). La infección por *H. pylori* fue más frecuente en mujeres que en hombres

($p=0.004$); igualmente la infección fue más frecuente en individuos con nivel socioeconómico calificado como regular y malo; el nivel de escolaridad también se identificó como factor de riesgo; el riesgo de infectarse se incrementa a medida que disminuye la escolaridad. De las variables analizadas el hacinamiento así como el tipo de población no influyeron significativamente en la infección.

EDAD

Estratificando por grupos de edad (estratos de 10 años) se observó que la infección es directamente proporcional a la edad, es decir, que la infección aumenta conforme aumenta la edad (Figura 5). En individuos de 1 año la seroprevalencia es aproximadamente de un 20%, a los 10 años 50% y alrededor de los 30 años casi del 90%. Es importante hacer notar, sin embargo que los valores de RM disminuyen a partir de los 70 años. La tendencia del incremento de la infección conforme a la edad se observa claramente hasta antes de los 30-40 años donde la curva forma una meseta; debido a esto se decidió realizar el mismo análisis pero solo en individuos menores de 40 años y se observó la misma tendencia en las variables analizadas a excepción del nivel de hacinamiento donde observamos una tendencia estadísticamente significativa a mayor infección conforme aumenta el hacinamiento.

De acuerdo a los resultados anteriores la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la infección por *Helicobacter pylori*, por lo que se decidió analizar en grupos de 5 años el incremento anual de la prevalencia de la infección (Figura 6). Observamos que el mayor incremento de la prevalencia se registró en el grupo de 0 a 5 años con un incremento anual de 5.4; pero éste disminuye paulatinamente, de tal manera que a la edad de 31 a 35 años el incremento anual es de 0.3 y en mayores de 45 años es de -1.2, sin embargo es importante mencionar que en el grupo de edad de 51 a 55 años el incremento de la prevalencia fue de 2.8. También se analizó el promedio de las unidades elisa de

acuerdo a la edad (Figura 7) y observamos que el incremento de las unidades elisa es directamente proporcional a la edad, en individuos de 5 años el promedio de las unidades elisa es de 3.0, a los 20 años es de 4.5 y a los 30 años es casi de 5.0.

ANALISIS MULTIVARIADO

Se realizó el análisis multivariado primero en individuos de 1-90 años, con la finalidad de identificar la importancia de la edad como factor de riesgo para el desarrollo de la infección. Observamos la misma tendencia que hemos observado en los análisis anteriores, que el riesgo de la infección aumenta conforme a la edad (Tabla 5). Sin embargo en este análisis observamos riesgos mayores por ejemplo en el grupo de edad de 51 a 60 años un RM de 22.9 ($p < 0.001$). Es importante hacer énfasis que en el grupo de >70 años el riesgo disminuye significativamente (OR 11.1; $p < 0.001$). En la tabla 6 se describen las otras variables; el nivel de hacinamiento y el INSE siguen siendo significativas; el riesgo es mayor en individuos más hacinados y con menor índice de nivel socioeconómico. El sexo femenino continúa siendo factor de riesgo para la infección. Sin embargo el tipo de población no es una variable significativa.

Posteriormente se realizó el mismo análisis multivariado pero sólo en individuos menores de 40 años y observamos la misma tendencia.

MORTALIDAD POR CANCER GASTRICO

Al analizar la frecuencia de la infección por *Helicobacter pylori* en los estados de la República Mexicana agrupados por sus tasas de mortalidad por cáncer gástrico, se identificaron diferencias significativas (Tabla 7), independientemente de la magnitud de las tasas de mortalidad. La correlación de Spearman para los mismos datos fue de $r^2 = 0.20$.

SEROPREVALENCIA A UREASA

Para ureasa se obtuvieron 3,324 sueros positivos indicando, que el 28.6% de los individuos de la República Mexicana son seropositivos a ureasa de *Helicobacter pylori* (Tabla 2). De estos 1,449 (30.8%) fueron hombres y 1,875 (27.2%) mujeres; 2,930 (25.2%) fueron positivos a ureasa y a extracto total y 394 (3.4%) fueron positivos a ureasa y negativos a extracto total.

SEROPREVALENCIA REGIONAL

Analizando la seroprevalencia a ureasa de acuerdo a la regionalización de Kunz (Tabla 8) , encontramos que la seropositividad fue mayor (40.2%) en la región N° 1 que es representativa de un mejor nivel de desarrollo. En el análisis estadístico de las 4 regiones se observó mayor seropositividad conforme aumenta el nivel de desarrollo y este comportamiento es estadísticamente significativo ($X^2 = 273.4$; $p < 0.001$).

ANALISIS UNIVARIADO

Se realizó un análisis univariado identificando la asociación entre la seropositividad a ureasa y las características sociodemográficas. La seropositividad fue más frecuente en hombres que en mujeres (OR 1.19; $p = 0.00002$); la seroprevalencia a ureasa se incrementa a medida que el hacinamiento disminuye y el nivel socioeconómico mejora; igualmente el riesgo de ser seropositivo es mayor en individuos que viven en áreas urbanas que en áreas rurales. En contraste el nivel de escolaridad se identificó como factor de riesgo sólo cuando se compararon los individuos analfabetas contra los de nivel superior ($p = 0.004$).

EDAD

Estratificando por grupos de edad (estratos de 10 años), se observó que la seropositividad es directamente proporcional a la edad, de igual manera que para extracto total, sin embargo la tasa de seroconversión es menor (Figura 8). En individuos de 5 años la seroprevalencia es de aproximadamente 10%, a los 10 años de un 20% y alrededor de los 30 años casi del 40%. Es importante hacer notar que los valores de RM disminuyen a partir de los 70 años.

La seropositividad a ureasa es también edad específica (Figura 9), es decir que aumenta conforme a la edad; aunque la intensidad de la respuesta es menor que la observada para extracto total. Se analizó el promedio de las unidades elisa de acuerdo a la edad y observamos la misma tendencia, ésta aumenta conforme a la edad; en individuos de 5 años el promedio de las unidades elisa es de 2.0, a los 20 años es de aproximadamente 3.0 y a los 30 años es casi de 4.0.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó el análisis multivariado en individuos de 1 a 90 años para observar la importancia de la edad como factor de riesgo a la seropositividad a ureasa (Tabla 9). Observamos la misma tendencia que en los análisis anteriores, la seroprevalencia aumenta conforme a la edad; aunque los RM observados en el análisis multivariado son mayores a los observados en el univariado. Por ejemplo el grupo de edad de 51 a 60 años tuvo un RM de 11.9 ($p < 0.001$); al igual que en la respuesta a extracto total en el grupo de >70 años el riesgo disminuye significativamente (RM 9.7; $p < 0.001$).

Las variables nivel de hacinamiento y nivel socioeconómico no son significativas, es decir, no son factores de riesgo para la seropositividad a ureasa, sin embargo el sexo masculino y el tipo de población continúan siendo factores de riesgo para la

seropositividad, los individuos que viven en áreas urbanas tienen un riesgo mayor de ser seropositivos que los que habitan en áreas rurales (Tabla 10).

MORTALIDAD POR CANCER GASTRICO

En la tabla 11 se observa que la seropositividad a ureasa fue mayor en el grupo de estados de la República Mexicana con tasas de mortalidad más altas (>5.7), la seroprevalencia en este grupo fue de 34.4% y se identifica además, que la seropositividad aumenta conforme aumenta la tasa de mortalidad por cáncer gástrico ($p < 0.001$). El índice de correlación de Spearman fue de $r^2 = 0.99$

DISCUSION

Extracto Bacteriano Total (infección)

La infección por *Helicobacter pylori* se caracteriza por ser una infección que se mantiene durante un período prolongado de tiempo, un individuo puede infectarse durante la infancia y cursar con la infección durante toda su vida, la presencia constante de inflamación en la mucosa gástrica puede evolucionar con el tiempo a gastritis crónica, úlcera y en algunos casos a atrofia de la mucosa y cáncer gástrico (73). Debido a esto es relevante conocer los factores externos que en un momento dado pueden ser factores de riesgo para la infección por *Helicobacter pylori* en etapas tempranas de la vida. Se han realizado gran número de estudios seroepidemiológicos con la finalidad de identificar estos factores de riesgo que pueden estar influyendo en el desarrollo de la infección, esto tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Este estudio es el primero que se realiza con un tamaño de muestra tan grande y con individuos de población abierta; la mayoría de los estudios reportados se han realizado con población sintomática o con población seleccionada como donadores sanguíneos, veteranos de guerra, personal adscrito a alguna dependencia de salud, etc. Por otro lado nuestro país se caracteriza por sus grandes diferencias socioeconómicas y demográficas, así que la utilización de la regionalización del país de acuerdo a Kunz y colaboradores, en base a estas características permitieron obtener una adecuada muestra nacional representativa de los diferentes índices socioeconómicos y de los diferentes niveles de desarrollo.

Nosotros estudiamos la seroprevalencia nacional de la infección por *H. pylori* utilizando como antígeno el extracto bacteriano de 3 cepas aisladas en nuestro medio y encontramos que la prueba tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 87% cuando se validó en niños infectados y no infectados; no fue posible validarla con adultos porque en México la prevalencia de la infección es

muy alta y es difícil identificar individuos no infectados, además de la dificultad de realizar endoscopia y toma de biopsia en individuos sanos. Es importante la utilización de cepas aisladas de nuestro medio porque se ha reportado que la sensibilidad y especificidad de la ELISA es dependiente de las cepas que infectan a la población estudiada (59).

En éste estudio encontramos que el 66% de la población mexicana esta infectada por *H. pylori* y que de los factores de riesgo analizados, el más importante para presentar la infección es la edad, similar a lo reportado en otros estudios (39,40,53,24,55,74,75). Como se ha observado en otros países en vías de desarrollo, en México los individuos adquieren la infección en etapas tempranas de la vida y conforme va transcurriendo el tiempo el número de personas infectadas aumenta considerablemente, de tal manera que en la primera década de vida el 50% de la población esta infectada y es en éstos grupos de edad donde encontramos el mayor incremento anual (5.0) de la infección. Esto sugiere que las condiciones de vida durante la niñez son muy importantes, y en nuestro medio favorecen la infección. Los niños parecen ser más sensibles a la infección y una vez infectados, estarán en riesgo de presentar enfermedad en edades mayores. También observamos que después de los 70 años la seroprevalencia disminuye considerablemente y esto puede ser consecuencia de la depresión inmunológica que se observa en los ancianos; aunque también puede ser que los infectados tengan una mortalidad mayor. Esta tendencia de la disminución de la prevalencia en los ancianos ya ha sido reportado en otros trabajos, en un estudio realizado en pacientes con dispepsia no ulcerosa reportaron un 87% en sujetos menores de 45 años y un 79% en mayores de 45 años (76).

Como observamos en la curva de incremento de la infección con la edad la tendencia al incremento es muy marcado hasta los 30 años donde la curva se estabiliza formando una meseta (Figura5); mientras que en individuos mayores de 40 años ya no hay incremento significativo de la seroprevalencia. Sin embargo es

importante mencionar que el grupo de 51 a 55 años no concuerda con esta tendencia ya que hay un incremento de la prevalencia de 2.8, es probable que en nuestro país haya ocurrido algún suceso histórico durante 1930 - 1940 que influyó de manera determinante en las características socioeconómicas del país haciendo esta población diferente al resto de los individuos analizados; hasta el momento no hemos encontrado una causa que explique éste fenómeno.

Existe controversia si el sexo es un factor de riesgo para la infección por *Helicobacter pylori*; hay reportes en los que el sexo masculino es factor de riesgo para el desarrollo de la infección (53,54) pero también hay reportes donde documentan que el sexo no es un factor de riesgo, es decir, que no existe diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres en el desarrollo de la infección por *H. pylori* (39,42). Sin embargo en nuestro estudio el sexo fue un factor de riesgo para la infección; es mayor la infección en mujeres que en hombres.

Como en otros estudios seroepidemiológicos realizados en países en vías de desarrollo (57); en México las características socioeconómicas son factores importantes para el desarrollo de la infección por *H. pylori*. Encontramos que la escolaridad, el hacinamiento y el nivel socioeconómico son factores de riesgo importantes para la infección. Individuos con un nivel de escolaridad bajo normalmente presentan un nivel socioeconómico bajo y un mayor hacinamiento. Nuestros resultados sugieren que malas condiciones de vida favorecen el desarrollo de la infección por *Helicobacter pylori*.

Al analizar la influencia del tipo de población sobre la infección por *Helicobacter pylori*, encontramos que el lugar de residencia ya sea urbana o rural no es un factor de riesgo para el desarrollo de la infección, sin embargo en otros estudios sí se ha encontrado diferencia, en China la prevalencia fue mayor en población rural (52.4%) que en población urbana (38.6%) (60). En otro estudio en Bangladesh

con población rural, la infección fue mayor en familias con cultura hindú que en musulmanes (53). Lo que sugiere que en nuestra población no encontramos diferencias entre los diferentes tipos de población; tal vez porque al menos en nuestro país los hábitos y costumbres culturales que predisponen a infección son similares en ambas áreas; como por ejemplo los hábitos alimenticios que se caracterizan por la ingesta de chile y condimentos.

Por otro lado se sabe que existe marcada diferencia en la seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en países en vías de desarrollo y desarrollados; siendo la seroprevalencia mucho menor en países desarrollados (77). En un estudio realizado en Colombia en dos poblaciones con diferente nivel de desarrollo Pasto y Cali, reportaron que la prevalencia fue mayor en Pasto (93%) que en Cali (63%) y que esta diferencia se debió principalmente a el nivel de desarrollo (58). Sin embargo en nuestro estudio no encontramos diferencias entre las regiones en que se dividió al país de acuerdo al nivel de desarrollo y la seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*. Esto puede reflejar una inadecuada representación muestral de los estados en cada una de las regiones en que se dividió al país.

Actualmente gran número de los estudios epidemiológicos de *Helicobacter pylori* han intentado demostrar la correlación entre la infección por la bacteria y la incidencia de cáncer gástrico, estudios como los de Colombia, Perú y Costa Rica han demostrado una aparente correlación ya que en estos países la prevalencia de la infección es alta y la incidencia de cáncer gástrico también lo es (63). Sin embargo en otros países no se ha encontrado esta correlación por ejemplo en la India (78) y en Japón (79) donde la incidencia de cáncer gástrico es alta pero la prevalencia de la infección no lo es. En nuestro país no encontramos correlación entre las tasas de mortalidad por cáncer gástrico y la infección por *Helicobacter pylori*, es probable que esto se deba a los subregistros en las tasas de mortalidad

por cáncer o a limitaciones del diseño de nuestro estudio; ya que la finalidad principal del trabajo fue evaluar las características sociodemográficas asociadas a la infección.

Ureasa de Helicobacter pylori

Para ureasa de *Helicobacter pylori* no existen reportes de estudios seroepidemiológicos en población abierta y con el número de muestras analizadas en éste estudio. Existen estudios con población más pequeña y con individuos sintomáticos, en los que se ha usado una fracción semipurificada de ureasa (41,42,80); es probable que en éstos estudios se hayan detectado anticuerpos a otras proteínas de tamaño similar a las subunidades de ureasa como la proteína de choque térmico (HspB) que tiene un peso molecular de 62 Kda y generalmente se encuentra intimamente asociada a la ureasa (80). El antígeno utilizado en el presente estudio es una proteína recombinante producida en *E. coli* y purificada extensivamente (44), de tal manera que nuestro estudio es el primer reporte que se realiza con una preparación de ureasa que no tiene otros antígenos de *H. pylori*. Se ha demostrado que esta proteína tiene una estructura similar a la enzima nativa, que es inmunogénica (43). En este trabajo nosotros analizamos las características sociodemográficas que pueden ser factores de riesgo para la seropositividad a ureasa de *H. pylori* que ningún otro estudio ha realizado. Encontramos que aproximadamente el 29% de la población mexicana es seropositivo a ureasa, mientras que del total de individuos infectados (positivos para extracto total) el 43% responde a ureasa; estos resultados indican que ureasa es un pobre inmunógeno y no se puede usar como antígeno para detectar infección. Dentro de las variables analizadas el riesgo de ser seropositivo a ureasa se incrementa con la edad, es mayor en hombres que en mujeres y en individuos de áreas urbanas que aquellos que viven en áreas rurales. Pero las características socioeconómicas como el nivel de hacinamiento, el nivel de escolaridad y el nivel socioeconómico

no son factores de riesgo, lo cual nos hace suponer que la seropositividad o la respuesta a ureasa depende más de características del huésped que de características socioeconómicas. Esto contrasta con lo encontrado para infección o respuesta a extracto total, donde las características socioeconómicas tienen más peso como factores de riesgo. Por otro lado en los trabajos donde utilizan la ureasa semipurificada reportan que la seroprevalencia aumenta con la edad, que es mayor en negros que en blancos y en individuos con nivel socioeconómico bajo (42,81); sin embargo como ya se mencionó anteriormente la desventaja de este antígeno es que es una proteína semipurificada y no se puede asegurar que se está observando respuesta inmune a ureasa.

Como ya mencionamos la respuesta al antígeno Ureasa de *H. pylori* tiene un compartamiento diferente al de extracto total ya que la seropositividad a ureasa fue mayor en la región con mayor nivel de desarrollo, Por otro lado la respuesta a ureasa fue también mayor en los estados con tasas de mortalidad más altas, se observó una tendencia estadísticamente significativa a mayor seropositividad con el aumento en las tasas de mortalidad, además de observar correlación entre éstas 2 variables, esto sugiere que probablemente la ureasa sea un marcador en individuos con riesgo de cáncer gástrico y por otro lado que los factores asociados a seropositividad a ureasa son diferentes a los asociados a extracto total. Es importante señalar que hay otras bacterias productoras de ureasa y existe la posibilidad que con la ELISA que nosotros diseñamos se detecten otras infecciones; sin embargo el grupo que donó el antígeno recombinante lo ha probado con suero de pacientes infectados con bacterias productoras de ureasa diferentes a *Helicobacter pylori* y no ha encontrado reacción cruzada (comunicación personal).

CONCLUSIONES

Con este estudio nosotros podemos concluir que en México la edad es un factor principal de riesgo en el desarrollo de la infección por *Helicobacter pylori* y que ésta ocurre en los primeros años de vida.

El sexo femenino y los factores socioeconómicos como alto hacinamiento, baja escolaridad y bajo nivel socioeconómico también son factores de riesgo para la infección.

El tipo de población y el nivel de desarrollo al menos en nuestro medio no son factores de riesgo para el desarrollo de la infección.

No existe asociación entre la tasa de mortalidad por cáncer gástrico y la infección por *Helicobacter pylori*.

En infección natural la respuesta a ureasa es pobre, debido a ésta pobre inmunogenicidad, ureasa no es un buen antígeno para diagnosticar infección.

En nuestro país la edad, el sexo y el tipo de población son factores de riesgo para la seropositividad a ureasa. Sin embargo el hacinamiento, el nivel socioeconómico y el nivel de escolaridad no son factores de riesgo para la seropositividad a éste antígeno.

La respuesta sérica IgG anti-ureasa pudiera ser un marcador para identificar individuos con riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Marshall BJ. Perspective.
Campylobacter pyloridis and Gastritis.
J. Infect. Dis. 1986; 153:650-56.
- 2.- Warren RJ, Marshall B. Unidentified
curves bacilli on gastric ephitelium
in active chronic gastritis. Lancet.
1983; 1(8336): 1273-1275.
- 3.- Blaser MJ. Bacteriologic
charecteristics of *Campylobacter pylori*.
Proceedings of the first Tokyo
International Symposium on
Campylobacter pylori. Tokyo,
Japan. May 1988.
- 4.- Gooding CS, Armstring JA, Chilvers
T. Transfer of *Campylobacter pylori*
and *Campylobacter mustelae* a
Helicobacter pylori comb nov and
Helicobacter mustelae comb nov,
respectively. Int J Syst Bacteriol.
1989; 39: 397-405.
- 5.- Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity
of *Helicobacter pylori*: a perspective.
Intect Immun 1993; 61:1601-1610
- 6.- Blasser MJ. Pathogenesis of
Helicobacter pylori-induced
inflammation: a slow bacterial
infection?. Eur J Gastr Hepat 1992;
4:517-549
- 7.- Forman D. *Helicobacter pylori*
infection: a novel risk factor in the
etiology of gastric cancer. J Nat
Cancer Inst 1991; 3:1702-1703
- 8.- Graham DY, Go MF. *Helicobacter
pylori*: current status. Gastroenterol
1993; 105:279-282
- 9.- Smith AC. Gastric *Campylobacter
pylori*.n MJG Farthing. Enteric
Infection. 1988. New York: Raven
Press; p. 154
- 10.- Gooding CS, Armstrong JA.
Microbiological aspects of
Helicobacter pylori (*Campylobacter
pylori*). Eur J Clin Microbiol Infect
Dis. 1990; 9 (1):1-13.
- 11.- Penner JL. *Campylobacter, Helicobacter*
and related spiral bacteria. En
Manual of clinical micobiology.
Balows A, Hausler WJ Jr.,
Herrmann K L, Isenberg HD,
Shadomy HJ, eds. American Society
for Microbiology. Washintong,
D.C.1991: 402 - 409.
- 12.- Owen RJ. Bacteriology of
Helicobacter pylori. Baillier's Clinical
Gastroenterol. 1995; 9(3):415-445.
- 13.- Mobley HLT. The role of
Helicobacter pylori urease in the
pathogenesis of gastritis and peptic
ulceration. Aliment Pharmacol
Ther.1996; 10(suppl 1): 57-64
- 14.- Marshall BJ, Barrett J, Prakash C,
CacCallum RW, Guerrant RL. Urea
protects *Helicobacter* (*Campylobacter*)
pylori from the bactericidal effect of
acid. Gastroenterology. 1990;

99:697-702

- 15.- Hazell SL, Lee A. *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogenion back diffusion, and gastric ulcer. Lancet 1986; I:15-17
- 16.- Mobley HT, Island MD, Hausinger RP. Molecular biology of microbial ureases. Microbiol Rev. 1995; 59(3):451-480.
- 17.- Newll DG. Virulence factors of *Helicobacter pylori*. Sacand J Gastroenterol. 1991; 26 (suppl 187):31-38
- 18.- Rioux KP, Hogaboam CM, Wallace JL. Gastric mucosal injury: interactions of mast cell, cytokines and nitric oxide. En *Helicobacter pylori* basic mechanisms to clinical cure. Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht/Boston/London. 1994: 188-197.
- 19.- Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 1996 10(suppl 1):29-37.
- 20.- Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. Gastroenterology. 1992; 102(8):720-727.
- 21.- Fukuda T, Kimura S, Arakawa T, Koboyashi K. Possible role of leukotrienes in gastritis associated with *Campylobacter pylori*. J Clin Gastroenterol. 1990; 12(suppl 1):S131-134.
- 22.- Drouet EM, D'Montclos HP, Andujar M, Boude M, Grimaud JA, Denoyel GA. Partial characterization of an external polysaccharide of *Helicobacter pylori* by using an immunoglobulin M monoclonal antibody. Infect Immun. 1993; 61: 2732-2736
- 23.- Cover TL, Cao P, Lind CD, Tham KT, Blaser MJ. Correlation between vacuolating cytotoxin production by *Helicobacter pylori* isolates *in vitro* and *in vivo*. Infect Immun. 1993; 61: 5008-5016
- 24.- Figura N, Guglielmetti P, Rossellini A, Barberi A, Cursi G, Musmanno RA, Russi M, Quaranta S. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolates from patients with peptic ulcer and from patients with chronic gastritis only. J Clin Microbiol. 1989; 27: 225-226
- 25.- Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: A bacterial cause of gastritis, peptic ulcer disease and gastric cancer. Features. 1995; 61(1):21-26
- 26.- Logan RPH. Adherence of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 1996; 10(suppl 1):3-15.
- 27.- Evans DG, Evans D J Jr., Graham DY. Receptor-mediated adherence of *Campylobacter pylori* to mouse Y-1

- adrenal cell monolayers. Infect Immun. 1989; 57 (8): 2272-2278.
- 28.- Ernst PB&Pecquet. Interactions between *Helicobacter pylori* and the local mucosal immune system. Scand J Gastroenterol. 1991; 26 (suppl 187): 56-64.
- 29.- Vorobjova T. *Helicobacter pylori*: histological and serological study on gastric and duodenal ulcer patients in Estonia. Scand J Gastroenterol. 1991; 26(suppl 187): 84-89
- 30.- Pérez-Pérez GI, Brown WR, Cover TL, Dunn BE, Cao P, Blaser MJ. Correlation between serological and mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. Clin Diagn Lab Immunol. 1994; 1 (3): 325 - 329.
- 31.- Booth L. Clinical importance of *Campylobacter pyloridis* and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. J Clin Pathol. 1986; 39: 215-219
- 32.- Kreuning J, Lindemén J, Biemond I, Lamers CBH. Relation between IgG and IgA antibody titres against *Helicobacter pylori* in serum and severity of gastritis in asymptomatic subjects. J Clin Pathol. 1994; 47: 227- 231.
- 33.- Pérez-Pérez GI, Dworkin BM, Blase JE. *Campylobacter pylori* Antibodies in humans. Ann Intern Med. 1988; 109: 11-17.
- 34.- Wesblom TU. The comparative value of different diagnostic test for *Helicobacter pylori*. En *Helicobacter pylori* biology and clinical practice. Goodwin CS, Worsley BW, eds. CRC Press. London /Tokyo. 1993: 329-342.
- 35.- Atherton JC, Washington N, Blackshaw PE, Greaves JL, Perkins AC, Hawkey CJ, Spiller RC. Effect of a test meal on the intragastric distribution of urea in the ¹³C-urea breath test for *Helicobacter pylori*. Gut. 1995; 36: 337-340.
- 36.- Bolton FJ, Hutchinson DN. Evaluation of three *Campylobacter pylori* antigen preparations for screening sera from patients undergoing endoscopy. J Clin Pathol. 1989; 42: 723-726.
- 37.- Kosunen TU, Seppälä K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet. 1992; 339 (8798): 893-895.
- 38.- Dwyer B, Kaldor J, Tee W, Marakowski E, Raios K. Antibody response to *Campylobacter pylori* in diverse ethnic groups. Scand J Infect Dis. 1988; 20: 349-350.
- 39.- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Klein P, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States, effect of age, race and

- socioeconomic status.
Gastroenterology. 1991; 100:1495-1501.
- 40.- Malaty HD, Evans DG, Evans DJ Jr., Graham DY. *Helicobacter pylori* in hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. Gastroenterology. 1992; 103: 813-816.
- 41.- Dent JC, McNulty CAM, Uff JS, Gear MWL, Wilkinson SP. *Campylobacter pylori* urease: a new serological test. Lancet. 1988; 1002.
- 42.- Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, ussell RG, Wasserman SS, Morris JG Jr. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. J Infect Dis. 1993; 168: 222-226.
- 43.- Mobley HLT, Foxall PA. *Helicobacter pylori* urease. En *Helicobacter pylori* basic mechanisms to clinical cure. Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht/Boston/London. 1994: 41-58.
- 44.- Hu LT, Mobley HLT. Expression of catalytically active recombinant *Helicobacter pylori* urease at wild-type levels in *Escherichia coli*. Infect Immun. 1993; 61(6): 2563-2569
- 45.- Brondson MA, Schoenknecht FD. *Campylobacter pylori* isolated from the stomach of the monkey Macaca nemestrina. J Clin Microbiol. 1988; 26: 1725-1728.
- 46.- Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser G, Paster BJ Yan LL, Rozmiarek H, Rufo R, Stalis IH. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. Infect Immun. 1994; 62(6): 2367-2374.
- 47.- Banatvala N, Romero-López C, Oweb R, Abdi Y, Davies G, Hardie J, Feldman R. *Helicobacter pylori* in dental plaque. Lancet. 1993; 341: 380
- 48.- Ferguson DA Jr, Li Ch, Patel NR, Mayberry WR, Chi DS, Thomas E. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. J Clin Microbiol. 1993; 31 (10): 2802-2804.
- 49.- Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. Lancet. 1992; 340:1194-1195.
- 50.- Mégraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9 (suppl 2):85-91.
- 51.- Pérez-Pérez GI, Taylor DN, Bodhinatta L, Wongsrichanalai J, Baze WB, Dunn B E, Echeverria PD, Blaser MJ. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. J Infect Dis. 1990; 161: 1237-1241.

- 52.- Veldhuyzen Van Zanten SJO. Do socio-economic status, marital status and occupation influence the prevalence of *Helicobacter pylori* infection?. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9 (suppl 2): 41-44.
- 53.- Clemens J, Albert MJ, Rao M, Huda S, Qadri F, Van-Loon FPL, Pradhan B, Naficy A, Banik A. Sociodemographic, hygienic and nutritional correlates of *Helicobacter pylori* infection of young Bangladeshi children. Pediatr Infect Dis J. 1996; 15(12): 1113-1118.
- 54.- Goodman KJ, Correa P, Tenganá AHJ, Ramírez H, DeLany JP, Guerrero-Pepinosa O, López-Quñones M, Callazos-Parra T. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-bases study of transmission pathways. Am J Epidemiol. 1996; 144(3): 290-299.
- 55.- Sitas F, Forman D, Yarnell JWG, Burr ML, Elwood PC, Pedley S, Marks KJ. *Helicobacter pylori* infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. Gut. 1991; 32: 25-28.
- 56.- Mitchell HM, Bohane TD, Berkowicz J, Hazell SL, Lee A. Antibody to *Campylobacter pylori* in families of index children with gastrointestinal illness due to *C. pylori*. Lancet. 1987; 2(8560): 681-682.
- 57.- Pounder RE. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9(suppl 2):33-39.
- 58.- Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, Lin Y, Zavala D, Taylor N, Mackinley D, De Lima E, Portilla H, Zarama G. *Helicobacter pylori* and Gastric Carcinoma. Cancer. 1990; 55 (12): 2569-2574.
- 59.- Mégraud F, Brassen-Rabbé MP, Denis F, Belbourni A, Hoa DQ. *Campylobacter pylori* seroepidemiology of infection in various populations. J Clin Microbiol. 1988; 27:1870-1873.
- 60.- Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, Wang ZJ, Lee A, Hazell SL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. J Infect Dis. 1992; 166: 149-153.
- 61.- Walker MM, Dixon MF. Gastric metaplasia: its role in duodenal ulceration. Aliment Pharmacol Ther. 1996; 10 (suppl 1): 119-128.
- 62.- Sipponen P. *Helicobacter pylori* infection – a common worldwide environmental risk factor for gastric cancer?. Endoscopy. 1992; 24: 424-427.
- 63.- Kuipers EJ, García-Casanova M, Peña AS, Pais G, Kamp V, Kok A, Pohlmann KE, Pels NF, Meuwissen CM. *Helicobacter pylori* serology in patients with carcinoma.

- Scand J Gastroenterol. 1993; 28: 433-437.
- 64.- Forman D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9(suppl 2): 71-76.
- 65.- Luqueño V, Ruíz-Palacios G. Respuesta primaria inmune sérica contra *Helicobacter pylori* en una cohorte de niños mexicanos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología. 1992; 28 (1): 46.
- 66.- Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, México. Cancer. 1993; 71(2): 297-301.
- 67.- Sánchez A, Robles-Díaz G, Dehesa M, García M, Monteón V, Herrera A, Reyes P, Vargas F. Rev Gastroenterol Mex. 1992; 57 (Suppl 3):311.
- 68.- Kunz I, Cortina M, González-Block MA. Regionalización socioeconómica, demográfica y de salud de la República Mexicana: un instrumento en la planeación e investigación en atención primaria a la salud. Perspectivas en Salud Pública 2. Dirección General de la Secretaría de Salud / Centro de Investigaciones en Salud Pública. México. 1986.
- 69.- Tapia-Conyer R, Gutiérrez G, Sepúlveda J. Metodología de la Encuesta Nacional Seroepidemiológica, México. Salud Pública Mex. 1992; 34: 124-135..
- 70.- Magos-López C, Villareal-Sánchez F, Gutiérrez G, Tapia-Conyer R. Banco Nacional de Sueros. Salud Pública Mex. 1992; 34: 136-147.
- 71.- Bronfman M, Guiscafre H, Castro V, Castro R, Gutiérrez G. La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica, análisis de las características socioeconómicas de la muestra. Arch Invest Med (Mex). 1988; 19 (4): 351-360.
- 72.- Estudio mundial de la infancia. UNICEF. New York. N.Y. 10017. E.U. 1994: 88.
- 73.- Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol. 1994; 89 (8): S116-S128.
- 74.- Lindqvist P, Asrat D, Nilsson I, Tsega E, Olsson GL, Wretling B, Giesecke J. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparasion of high and a low prevalence country. Scand J Infect Dis. 1996; 28: 181-184.
- 75.- Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9 (suppl 2): 45-51.
- 76.- Vaira D, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, Liston R, Pitt MA, Benarjee AK. IgG ELISA antibodies and detection of

Helicobacter pylori in elderly patients.
Lancet. 1996; 347 : 269-270.

- 77.- Talley NJ, Noack KB. The worldwide prevalence of *Helicobacter pylori*: asymptomatic infection and clinical states associated with infection in adults. En *Helicobacter pylori* biology and clinical practice. Goodwin CS, Worsley BW, eds. CRC Press. London /Tokyo. 1993: 63-83.
- 78.- Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. Gut.1992; 33: 429-431.
- 79.- Blaser MJ, Kobayashi K, Cover TL, Cao P, Feurer ID. *Helicobacter pylori* infection in japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. Int J Cancer.1993; 55: 799-802.
- 80.- Evans DJ Jr. Evans DG, Engstrans L, Graham DY. Urease-associated heat shock protein of *Helicobacter pylori*. Infect Immun. 1992; 60(5): 2125-2127.
- 81.- Thoene JG, Burken MI, Hopkins RJ, Russell RG, Morris JG Jr. Seropositivity to *Helicobacter pylori*: lack of association with length of hospitalization. J Clin Microbiol. 1991; 29 (7): 1392-1396.

ANEXO

TABLA 1.- VALOR DIAGNOSTICO DE INMUNOENSAYOS CON DIFERENTES ANTIGENOS DE *H. pylori* PARA DETECTAR INFECCION EN NIÑOS.

Ensayo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Extracto Total IgG	85	87	81	90
Ureasa IgG	22	100	100	68

TABLA 2.- RESPUESTA A ANTIGENOS DE *H. pylori* EN 11,605 SUEROS DE INDIVIDUOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

ANTIGENO	SEROPOSITIVIDAD (%)
Extracto Total+	7,720 (66.4)
Ureasa+	3,324 (28.6)
Extracto Total+, Ureasa+	2,930 (25.2)
Extracto Total-, Ureasa+	394 (3.4)
Extracto Total-, Ureasa-	3,512 (30.2)

TABLA 3.- ANALISIS REGIONAL DE LA REPUBLICA MEXICANA E INFECCION POR *Helicobacter pylori* EN INDIVIDUOS DE 1-90 AÑOS

REGION	TOTAL	SEROPOSITIVOS %
1	2997	69.6
2	3002	67.5
3	2746	62.7
4	2860	66.1

TABLA 4.- ANALISIS UNIVARIADO NACIONAL PARA EXTRACTO TOTAL EN INDIVIDUOS DE 1-90 AÑOS

VARIABLE	TOTAL	SEROPOSITIVOS %	RM	IC 95%	p
SEXO					
Hombres	4703	65	1		
Mujeres	6902	67.6	1.12	1.04-1.21	0.004
NIVEL HACINAMIENTO					
Bueno	3029	67.9	1	a	
Regular	3141	66.8	0.95	0.85-1.06	0.36
Malo	5435	65.6	0.9	0.82-0.99	0.03
INSE¹					
Bueno	4422	63.6	1	b	
Regular	3051	67.8	1.21	1.09-1.33	0.0002
Malo	4132	68.7	1.26	1.15-1.38	<0.001
TIPO DE POBLACION					
Rural	4718	66.5	1		
Urbana	6887	66.6	1.02	0.94-1.1	0.702
ESCOLARIDAD*					
Bachillerato y Sup	868	64.6	1	c	
Medio	1364	73.5	1.53	1.27-1.85	<0.001
Primaria	3559	62.2	2.5	2.11-2.95	<0.001
Analfabeta	1224	85.2	3.12	2.52-3.88	<0.001

*Solo en individuos >15 años

¹ Índice de nivel socioeconómico

a: χ^2 MH tendencia=4.62 p=0.032

b: χ^2 MH tendencia=25.5 p=<0.001

c: χ^2 MH tendencia=175.96 p=<0.001

TABLA 5.- ANALISIS MULTIVARIADO DEL EFECTO DE LA EDAD EN LA SEROPREVALENCIA A EXTRACTO TOTAL

VARIABLE	TOTAL	SEROPOSITIVOS %	RM	IC95%	p
EDAD					
1-5 años	886	27.1	1		
6-10 años	1817	47.1	2.4	2.01-2.85	<0.001
11-15 años	1817	56.5	3.6	3.05-4.34	<0.001
16-20 años	1310	67.3	6.1	5.01-7.34	<0.001
21-30 años	1921	77.6	10.4	8.65-12.55	<0.001
31-40 años	1365	81.5	13.3	10.83-16.30	<0.001
41-50 años	931	84.2	16.2	12.84-20.51	<0.001
51-60 años	708	88.3	22.9	17.4-30.32	<0.001
61-70 años	474	86.9	21	15.39-28.71	<0.001
>70 años	376	78.2	11.1	8.30-14.92	<0.001

En este análisis se incluyeron las variables el sexo, tipo de población, nivel de hacinamiento y nivel socioeconómico

**TABLA 6.- ANALISIS MULTIVARIADO DE EXTRACTO TOTAL
EN INDIVIDUOS DE 1-90 AÑOS**

VARIABLE	TOTAL	SEROPOSITIVOS %	RM	IC95%	p
Nivel Haciamiento					
Bueno	3029	67.7	1		
Regular	3141	66.8	1.3	1.12-1.42	0.0001
Malo	5435	65.6	1.4	1.2-1.52	<0.001
INSE					
Bueno	4422	63.6	1		
Regular	3051	67.8	1.2	1.097-1.36	0.0003
Malo	4132	68.7	1.4	1.232-1.57	<0.001
SEXO					
Hombres	4703	65	1		
Mujeres	6902	67.6	1.12	1.029-1.222	0.0092
Tipo de Población					
Rural	6887	66.6	1		
Urbano	4718	66.5	0.95	0.867-1.056	0.3809

En este análisis se incluyó la variable edad

TABLA 7.- ANALISIS UNIVARIADO ENTRE LA TASA DE MORTALIDAD POR CANCER GASTRICO E INFECCION POR *H. pylori* EN INDIVIDUOS DE LA REPUBLICA MEXICANA DE 1-90 AÑOS

TASA	TOTAL	SEROPOSITIVOS %
2.5 – 4.0	1788	66.8
4.1 – 5.6	5349	65.2
>5.7	4468	68.1

TABLA 8.- ANALISIS REGIONAL DE LA REPUBLICA MEXICANA Y SEROPOSITIVIDAD A UREASA DE *Helicobacter pylori* EN INDIVIDUOS DE 1-90 AÑOS

REGION	TOTAL	SEROPOSITIVOS %
1	2997	40.2
2	3002	23.1
3	2746	24.5
4	2860	26.3

$X^2=273.4$, $p<0.001$

TABLA 9.- ANALISIS MULTIVARIADO DEL EFECTO DE LA EDAD EN LA SEROPREVALENCIA A UREASA

VARIABLE	TOTAL	SEROPOSITIVOS %	RM	IC95%	p
EDAD					
1-5 años	886	7.8	1		
6-10 años	1817	13.7	1.9	1.4-2.5	<0.001
11-15 años	1817	20.7	3.1	2.4-4.1	<0.001
16-20 años	1310	25.5	4.2	3.1-5.5	<0.001
21-30 años	1921	33.3	6.2	4.8-8.1	<0.001
31-40 años	1365	39.6	8.3	6.3-10.9	<0.001
41-50 años	931	42	9.1	6.9-12.1	<0.001
51-60 años	708	48.9	11.9	8.9-15.9	<0.001
61-70 años	474	45	10.08	7.4-13.8	<0.001
>70 años	376	43.6	9.7	6.9-13.4	<0.001

En este análisis se incluyeron las variables el sexo, tipo de población, nivel de hacinamiento y nivel socioeconómico

TABLA 10.- ANALISIS MULTIVARIADO PARA RESPUESTA IgG ANTI-UREASA EN INDIVIDUOS DE 1-90 AÑOS

VARIABLE	TOTAL	SEROPOSITIVOS %	RM	IC95%	p
Nivel Vacunamiento					
Bueno	3029	33.1	1		
Regular	3141	29.6	1.09	0.96-1.22	0.1544
Malo	5435	25.6	1.05	0.94-1.18	0.3788
INSE					
Bueno	4422	29.9	1		
Regular	3051	29.2	1	0.89-1.12	0.955
Malo	4132	26.9	1.02	0.9-1.15	0.768
SEXO					
Femenino	6902	27.2	1		
Masculino	4703	30.8	1.44	1.32-1.6	<0.001
Tipo de Población					
Rural	6887	25.3	1		
Urbano	4718	30.1	1.24	1.12-1.4	<0.001

En este análisis se incluyó la variable edad

TABLA 11.- ANALISIS UNIVARIADO ENTRE LA TASA DE MORTALIDAD POR CANCER GASTRICO Y RESPUESTA A UREASA DE *H. pylori* EN INDIVIDUOS DE 1-90 AÑOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

TASA	TOTAL	SEROPOSITIVOS %
2.5 – 4.0	1788	20
4.1 – 5.6	5349	26.8
>5.7	4468	34.4

X² MH tendencia=146.9, p=<0.001

**Figura 1.- PROTOCOLO PARA LA TECNICA DE ELISA
ANALISIS CRUZADO PARA ESTANDARIZAR**

1μg				0.5μg				0.25μg				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B	P	P	M								
B	B	+	-	M								
C												
D												
E												
F												
G												
H												

Placa No. _____ Fecha _____ Observaciones Concentración de Antígeno: 1.0µg
en columnas 1-4, 0.5µg en columnas 5-8, 0.25µg en columnas 9-12

B = Blanco

Carril A y B dilución del suero 1:200

P+ = Poza positivo

Carril C y D dilución del suero 1:400

P- = Poza negativos

Carril E y F dilución del suero 1:600

M = Muestra

Carril G y Hdilución del suero 1:800

**Figura 2.- CURVA PARA ESTABLECER VARIACION
INTERENSAYO**

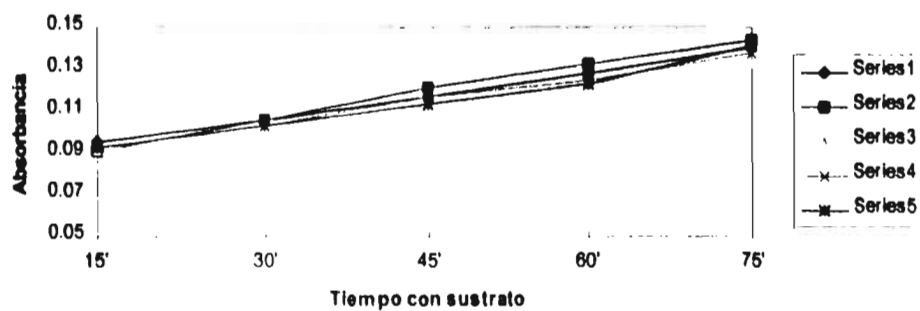


Figura3.- CURVA DE CORRELACION PARA ESTABLECER VALOR DE CORTE PARA ELISA IgG EXTRACTO TOTAL

$R^2 = 0.8578$

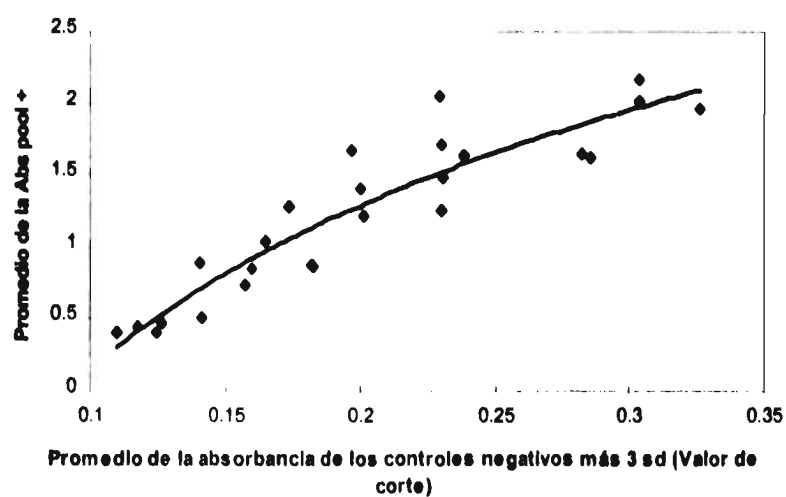


Figura 4.- PROTOCOLO PARA LA TECNICA DE ELISA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B	P	P	M								
B	B	+	--	M								
C												
D												
E												
F												
G										M	P	P
H										M	+	--

Placa No. _____ Fecha _____ Observaciones _____

B = Blanco
P+ = Poza positivo
P-- = Poza negativos
M = Muestras

Figura 5.- SEROPREVALENCIA A EXTRACTO TOTAL DE *Helicobacter pylori* EN LA REPUBLICA MEXICANA

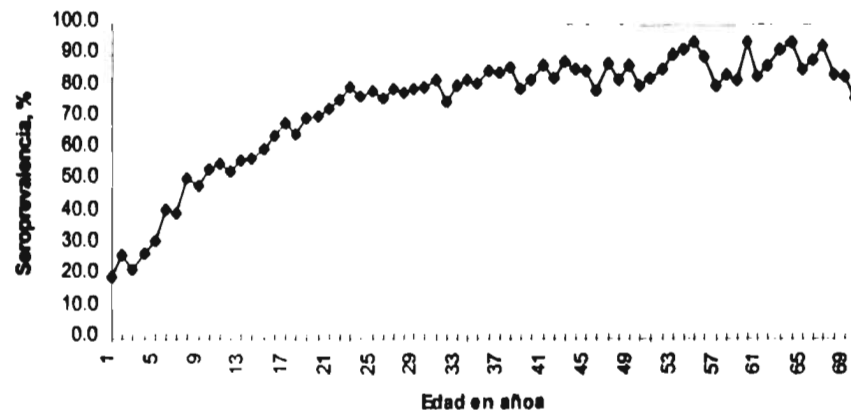


Figura 6.- INCREMENTO ANUAL DE SEROPREVALENCIA POR PERIODOS DE 5 AÑOS

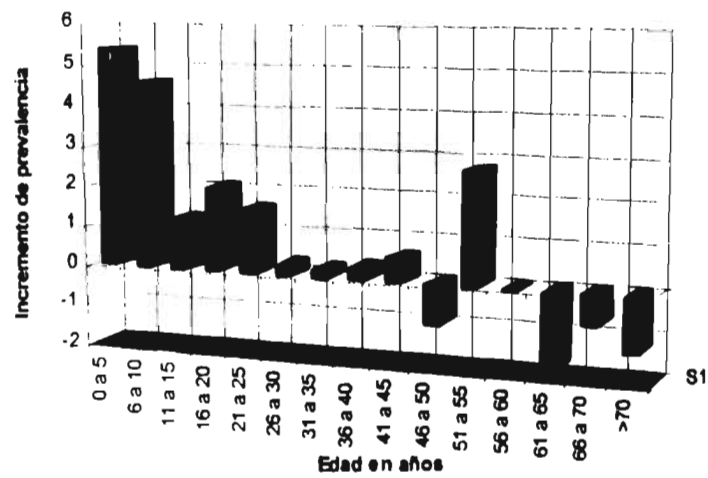


Figura 7.- PROMEDIO DE UNIDADES ELISA PARA EXTRACTO TOTAL DE *H. pylori* DE ACUERDO A LA EDAD



Figura 8.- SEROPREVALENCIA A UREASA DE *Helicobacter pylori* EN LA REPUBLICA MEXICANA

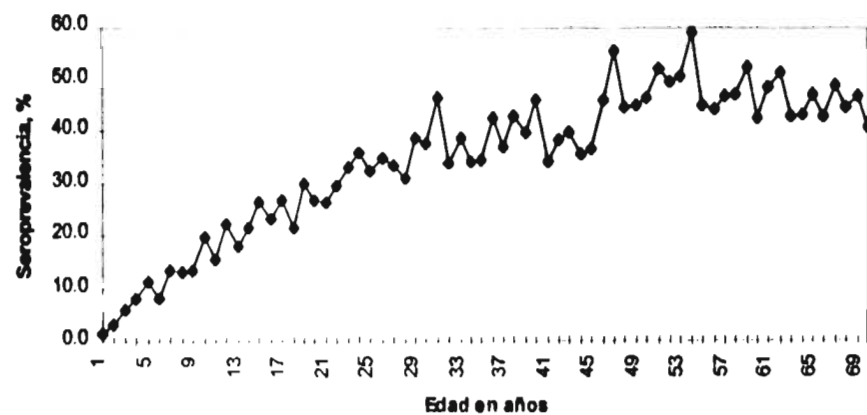


Figura 9.- PROMEDIO DE UNIDADES ELISA PARA UREASA DE *H. pylori* DE ACUERDO A LA EDAD

